

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Inducción de hiperemia en la determinación invasiva de la reserva fraccional de flujo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Driss Melehi El Assali

Directores

Carlos Macaya Miguel
Javier Escaned Barbosa

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**INDUCCIÓN DE HIPEREMIA EN LA
DETERMINACIÓN INVASIVA DE LA
RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO**

TESIS DOCTORAL

Driss Melehi El Assali

Directores de Tesis
Carlos Macaya Miguel
Javier Escaned Barbosa

Madrid, 2015

INDUCCIÓN DE HIPEREMIA EN LA DETERMINACIÓN INVASIVA DE LA RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO

Doctorando:

DRISS MELEHI EL ASSALI, Cardiólogo intervencionista del Hospital General Universitario de Albacete.

Directores y Tutores del proyecto:

D. CARLOS MACAYA MIGUEL. Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

D. JAVIER ESCANED BARBOSA. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

D. CARLOS MACAYA MIGUEL. Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Driss Melehi El Assali, titulado "Inducción de hiperemia en la determinación invasiva de la reserva fraccional de flujo", cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 1 de Octubre de 2015.

Fdo.: D. Carlos Macaya Miguel

D. JAVIER ESCANED BARBOSA. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Driss Melehi El Assali, titulado "Inducción de hiperemia en la determinación invasiva de la reserva fraccional de flujo", cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 1 de Octubre de 2015.

Fdo.: D. Javier Escaned Barbosa

A mis padres, a mi mujer Alia y mis hijos Yasser y Leila

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a todas las personas que han estado presentes y han contribuido durante todo el proceso de elaboración de este proyecto.

A mis hermanas Dina, Maissa y Randa y a mi hermano Omar por todo su apoyo.

A los directores de esta tesis, el Dr. Carlos Macaya Miguel y Dr. Javier Escaned Barbosa, por su ayuda, dedicación y amistad.

A Almudena Molinera Berea y Alicia García Quirós, por las numerosas horas que han empleado en ayudarme y por la enorme paciencia que han demostrado durante el tiempo que ha durado la realización de este trabajo.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

BAV: Bloqueo auriculo ventricular

CD: Coronaria derecha

CFR: Coronary Flow Reserve

CX: Arteria Circunfleja

DA: Descendente anterior

DLM: Diámetro Luminal Mínimo

DRef: Diámetro de referencia

FFR: Fractional Flow Reserve

HTA: Hipertensión arterial

IAM : Infarto Agudo de Miocardio

IC: Intracoronario

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo

IFC: Índice de flujo Colateral

IV: Intravenoso

QCA: Quantitative Coronary Angiography

RFC: Reserva de Flujo Coronario

RFF: Reserva Fraccional de Flujo

ROC: Receiver operador characteristic

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único

TCI: Tronco de la coronaria izquierda

TIMI: Thrombolysis Myocardial Infarction

TVMNS: Taquicardia ventricular monomorfa no sostenida

| Índice de temático | Pág. |
|---|-------------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.1. Contexto actual de la reserva fraccional de flujo | 15 |
| 1.2. Conceptos fundamentales de la fisiología coronaria | 16 |
| 1.2.1. Consideraciones fisiológicas | 16 |
| 1.2.2. Control neural del tono vascular | 18 |
| 1.2.3. Control endotelial del tono vascular | 18 |
| 1.2.4. Microcirculación coronaria | 19 |
| 1.2.5. Regulación del flujo coronario | 20 |
| 1.2.6. Concepto de reserva del flujo coronario | 22 |
| 1.2.7. Impacto de la estenosis coronaria sobre la reserva de flujo coronario | 24 |
| 1.2.8. Cambios adaptativos de la microcirculación en presencia de una estenosis coronaria | 27 |
| 1.2.9. Función de la microcirculación tras ICP | 29 |
| 1.2.10. Circulación colateral | 29 |
| 1.2.10.1. Los determinantes del desarrollo de la circulación colateral | 30 |
| 1.2.10.1.1. Factores no genéticos o ambientales | 30 |
| 1.2.10.1.2. Factores genéticos | 30 |
| 1.2.10.1.3. Factores clínicos | 31 |
| 1.2.10.1.4. Factores angiográficos | 31 |
| 1.2.10.1.5. Factores de crecimiento | 31 |
| 1.2.10.2. Cuantificación de la circulación colateral | 32 |
| 1.2.10.2.1. Método cualitativo basado en la angiografía | 32 |
| 1.2.10.2.2. Método cuantitativo basado en medidas de presión y velocidad de flujo coronario | 32 |
| 1.3. Pruebas funcionales intracoronarias para la valoración de la circulación coronaria | 34 |
| 1.3.1. Aspectos generales | 34 |
| 1.3.2. Índices de reserva coronaria | 35 |
| 1.3.2.1. Reserva coronaria y reserva de velocidad de flujo coronario | 35 |
| 1.3.2.2. Reserva de flujo coronario por termodilución intracoronaria | 36 |
| 1.3.2.3. Reserva de velocidad de flujo relativa | 37 |
| 1.3.2.4. Reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR) | 37 |
| 1.3.3. Validación clínica del FFR y umbral de isquemia. | 44 |
| 1.3.3.1. Estudios de validación de FFR con adenosina IV | 48 |
| 1.3.3.2. Estudios de validación de FFR con adenosina intracoronaria | 49 |
| 1.3.3.3. Estudios sobre la seguridad clínica de toma de decisión basada en el FFR | 49 |
| 1.3.4. Aplicación clínica | 51 |
| 1.3.4.1. Estudio DEFER | 51 |
| 1.3.4.2. Estudio FAME I | 52 |
| 1.3.4.3. Estudio FAME II | 53 |
| 1.3.4.4. Estudio RIPCORD | 54 |
| 1.3.5. Seguridad de la técnica | 55 |
| 1.3.6. Limitaciones del FFR | 55 |
| 1.4. Inducción farmacológica de hiperemia coronaria | 57 |
| 1.4.1. Vasodilatador ideal | 58 |
| 1.4.2. Agentes farmacológicos inductores de hiperemia | 58 |
| 1.4.3. Dosis y las diferentes vías de administración de la adenosina | 63 |
| 1.4.3.1. Adenosina por vía intravenosa y dosis óptima para inducir hiperemia máxima | 64 |
| 1.4.3.2. Estudios con inducción de hiperemia con adenosina por vía central vs. vía periférica | 68 |
| 1.4.3.3. Adenosina por vía intracoronaria | 70 |
| 1.4.3.4. Estudios con dosis crecientes de adenosina por vía intracoronaria | 71 |
| 1.4.3.5. Estudios con infusión continua de adenosina intracoronaria | 74 |
| 1.4.3.6. Estudios comparativos con adenosina IC vs. adenosina IV para inducir hiperemia máxima | 76 |
| 1.4.4. Protocolos de inducción de hiperemia para la determinación de FFR en guías de práctica clínica | 80 |
| 1.4.5. Nuevos índices iFR y Pd/Pa basal | 81 |

| | Pág. |
|--|-------------|
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 86 |
| 2.1. Situación actual de la guía de presión en España | 87 |
| 2.2. Ventajas y desventajas de la inducción de hiperemia con adenosina IV e IC | 89 |
| 2.3. Discrepancias en cuanto al grado de hiperemia | 91 |
| 2.4. Causas subyacentes a la discrepancia entre los dos métodos de inducción de hiperemia | 91 |
| 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 93 |
| 4. OBJETIVOS | 95 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 97 |
| 5.1. Diseño y población del Estudio | 98 |
| 5.2. Selección de pacientes | 98 |
| 5.3. Selección de las dosis de adenosina intracoronaria | 99 |
| 5.4. Diagrama de flujo del estudio | 100 |
| 5.5. Angiografía coronaria cuantitativa | 101 |
| 5.6. Técnica para el cálculo de FFR y nuevo método de inducción de hiperemia por vía central | 101 |
| 5.7. Datos clínicos | 107 |
| 5.7.1. Datos demográficos | 107 |
| 5.7.2. Factores clásicos de riesgo cardiovascular | 108 |
| 5.7.3. Efectos secundarios de la adenosina | 108 |
| 5.8. Indicación de coronariografía | 108 |
| 5.9. Pruebas de detección de isquemia | 109 |
| 5.10. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo | 109 |
| 5.11. Datos angiográficos | 109 |
| 5.12. Seguimiento | 110 |
| 5.13. Análisis estadístico | 111 |
| 5.14. Aspectos éticos | 112 |
| 5.15. Consentimiento informado | 112 |
| 5.16. Confidencialidad de datos | 112 |
| 6. RESULTADOS | 113 |
| 6.1. Características clínicas de los pacientes | 114 |
| 6.2. Características angiográficas de las estenosis | 115 |
| 6.3. Valores de FFR con adenosina IC e IV | 120 |
| 6.4. Distribución del FFR intravenoso | 121 |
| 6.5. Comparación de las medias de FFR IC y IV | 122 |
| 6.6. Comparación de FFR con adenosina IC e IV | 123 |
| 6.7. Correlación entre FFR con adenosina IC e IV | 127 |
| 6.8. Concordancia de las mediciones de FFR obtenidas con distintas dosis de adenosina intracoronaria y la adenosina intravenosa | 131 |
| 6.9. Rendimiento diagnóstico del FFR con adenosina IC | 133 |
| 6.10. Porcentaje de acuerdo en la clasificación de las estenosis entre FFR IC e IV | 134 |
| 6.11. Influencia del soporte colateral en la discrepancia de los valores de FFR obtenidos con adenosina intracoronaria e intravenosa | 136 |
| 6.12. Influencia del orden de rama en la discrepancia de los valores de FFR obtenidos con adenosina IC e IV | 138 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 6.13. | Influencia del porcentaje de estenosis de diámetro en la discrepancia de los valores FFR obtenidos con adenosina IC e IV | 139 |
| 7. | DISCUSIÓN | 141 |
| 7.1. | Resumen de los resultados | 142 |
| 7.2. | Distribución del FFR con adenosina IV | 143 |
| 7.3. | Valores de FFR obtenidos con dosis crecientes de adenosina IC e IV | 144 |
| 7.4. | Correlación y concordancia entre el FFR medido con adenosina IC e IV | 147 |
| 7.5. | Acuerdo en la clasificación de las estenosis con FFR con adenosina IC e IV | 148 |
| 7.6. | Dosis óptima de adenosina intracoronaria | 149 |
| 7.7. | Implicaciones prácticas de la zona gris de FFR con adenosina IC y eventos cardíacos adversos | 153 |
| 7.8. | Factores que influyen en la discrepancia entre FFR con adenosina IC e IV | 156 |
| 7.9. | Inducción de hiperemia máxima utilizando una vía venosa central por acceso antecubital | 157 |
| 7.10. | Limitaciones del estudio | 159 |
| 7.11. | Propuesta de actuación para determinar el FFR en las estenosis intermedias | 160 |
| 8. | CONCLUSIONES | 162 |
| 9. | RESUMEN | 164 |
| 10. | SUMMARY | 179 |
| 11. | ANEXO | 193 |
| 12. | BIBLIOGRAFÍA | 197 |

Índice de Figuras

Pág.

| | | |
|------------|--|-----|
| Figura 1: | Macro y microcirculación coronaria | 16 |
| Figura 2: | Autorregulación del flujo coronario | 21 |
| Figura 3: | Concepto de reserva coronaria | 23 |
| Figura 4: | Representación esquemática de una estenosis | 24 |
| Figura 5: | Efecto de la severidad de una estenosis coronaria sobre la reserva de flujo coronario | 26 |
| Figura 6: | Principios teóricos del cálculo de la FFR | 41 |
| Figura 7: | Resultados del estudio de validación del FFR | 45 |
| Figura 8: | Validación de FFR | 48 |
| Figura 9: | Velocidad del flujo coronario durante la infusión de adenosina en sujetos sin arteriopatía coronaria y con arteriopatía coronaria | 65 |
| Figura 10: | Evolución del FFR y la presión arterial media en función de las dosis crecientes de ATP IV | 66 |
| Figura 11: | Valores de FFR en función de la vía de administración de adenosina | 68 |
| Figura 12: | FFR en función de la adenosina IC administrada | 73 |
| Figura 13: | Porcentaje acumulado de FFR<0,75 en función de la dosis de adenosina IC administrada | 74 |
| Figura 14: | Métodos de diagnóstico intracoronario en España del 2011-2014 | 88 |
| Figura 15: | Material necesario en sala de hemodinámica para determinar FFR | 102 |
| Figura 16: | Vial de adenosina 6 mg/2ml+ suero salino | 104 |
| Figura 17: | Viales de adenosina 30 mg/10ml + suero salino | 104 |
| Figura 18: | Número de Orden de rama | 110 |
| Figura 19: | Distribución del FFR de referencia | 121 |
| Figura 20: | Comparación de los valores de FFR IV con los obtenidos mediante administración intracoronaria de la adenosina con diferentes dosis | 123 |
| Figura 21: | Porcentaje de falsos negativos con cada dosis de adenosina IC | 124 |
| Figura 22: | Porcentaje de FFR < 0.80 con cada dosis de adenosina IC | 125 |
| Figura 23: | Relación dos a dos de las mediciones de FFR realizadas con distintas dosis de adenosina y vías de administración | 128 |
| Figura 24: | Comparación de los valores de FFR intracoronario con los valores de FFR IV | 129 |
| Figura 25: | Concordancia del FFR medido con adenosina IC e IV | 131 |
| Figura 26: | Curva COR para el FFR intracoronario con respecto a la clasificación proporcionada por el FFR intravenoso | 133 |
| Figura 27: | Grado de acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis | 135 |
| Figura 28: | Papel de robo colateral, número de orden, porcentaje de estenosis en la discrepancia entre FFR _{ic} y FFR _{iv} | 137 |
| Figura 29: | Estudios con porcentaje de falsos negativos con diferentes dosis de adenosina IC | 146 |
| Figura 30: | Relación entre la dosis de adenosina administrada y el porcentaje de casos con FFR≤0.80 en la población de estudio de varios trabajos y en la de esta tesis. | 147 |

Índice de tablas

Pág.

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabla 1: | Estudios de validación de la reserva de flujo coronario | 35 |
| Tabla 2: | Estudios de validación clínica de FFR | 46 |
| Tabla 3: | Estudios sobre la seguridad clínica de toma de decisión basada en FFR | 50 |
| Tabla 4: | Estudios con adenosina intravenosa versus adenosina intracoronaria para inducir hiperemia máxima | 76 |
| Tabla 5: | Velocidad de infusión de adenosina por vía IV | 105 |
| Tabla 6: | Datos clínicos y demográficos de la población del estudio | 115 |
| Tabla 7: | Datos anatómicos y angiográficos de las estenosis incluidas en el estudio. | 116 |
| Tabla 8: | Valores de FFR obtenidos con diferentes dosis de adenosina IC y adenosina IV | 120 |
| Tabla 9: | Valores de las medias de FFR IC e IV | 122 |
| Tabla 10: | Coefficientes de correlación | 127 |
| Tabla 11: | Características del FFR IC | 130 |
| Tabla 12: | Valores de FFR IV e IC, orden de rama, % de estenosis e IFC | 137 |
| Tabla 13: | Distribución del número de orden | 138 |

I. INTRODUCCIÓN

1.1 CONTEXTO ACTUAL DE LA RESERVA FRACCIONAL DE FLUJO

La reserva fraccional de flujo (utilizaremos en esta tesis las siglas FFR, correspondientes al inglés Fractional Flow Reserve) se ha convertido los últimos años en la modalidad de valoración fisiológica de la circulación coronaria con mayor aplicación clínica. Al igual que otras técnicas de diagnóstico intracoronario, el FFR se desarrolló buscando una solución alternativa a las limitaciones de la angiografía como técnica de valoración de la circulación coronaria⁽¹⁻²⁾. Desde el nacimiento de la coronariografía selectiva, la interpretación visual de las imágenes angiográficas constituye el método más ampliamente utilizado para evaluar la severidad de las estenosis coronarias. Sin embargo, este método se asocia a una gran variabilidad inter e intra-observador y no proporciona información funcional sobre dichas estenosis. Esto llevó en los años noventa a solicitar la utilización de “menos anatomía y más fisiología” en la valoración de las estenosis coronarias⁽³⁾. En gran parte, esta demanda se ha cumplido con el desarrollo de guías con sensores para las mediciones fisiológicas intracoronarias⁽⁴⁾. La guía de presión que actualmente se utiliza para la realización del FFR permite obtener información sobre el estado funcional de la circulación coronaria teniendo una serie de ventajas: proporciona mediciones precisas y reproducibles, es capaz de discriminar entre las alteraciones de la macro y microcirculación coronaria, es independiente de las condiciones hemodinámicas bajo las que se realicen las mediciones, fácil de realizar, sencilla de interpretar y segura para el paciente.

En las siguientes secciones de esta introducción revisaremos algunos aspectos de la fisiología coronaria que son relevantes para la comprensión de las técnicas de valoración de la circulación coronaria.

1.2 CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE LA FISIOLÓGÍA CORONARIA

1.2.1 Consideraciones fisiológicas

Desde el punto de vista funcional, la circulación coronaria puede dividirse en dos compartimentos: uno de conductancia, constituido por las arterias coronarias epicárdicas y otro de resistencia, representado por las arteriolas y los capilares (figura 1).

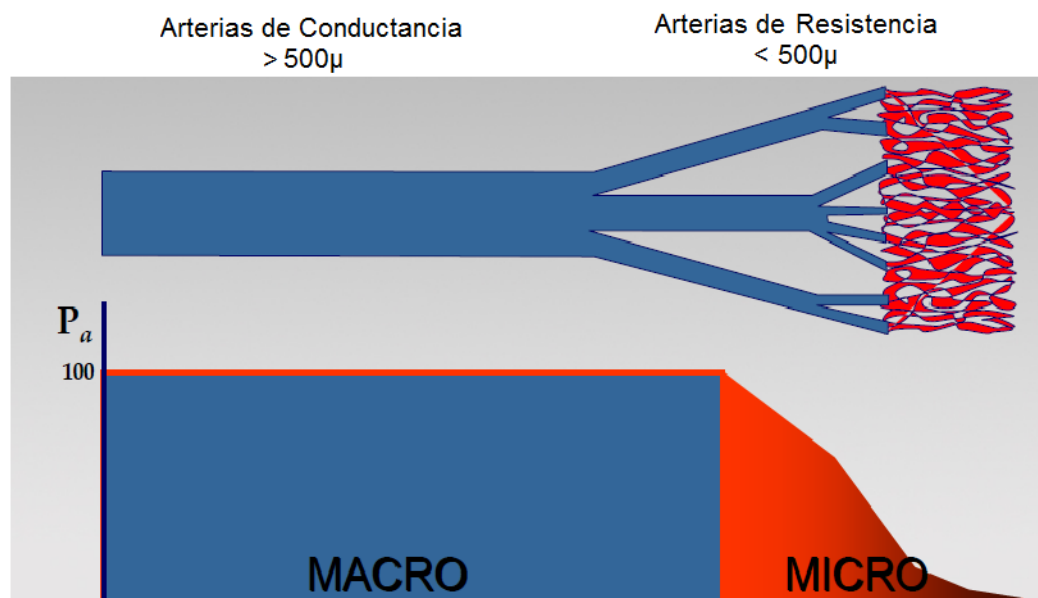


Figura 1 Macro y microcirculación coronaria

Hay que señalar que la mayor parte de la resistencia coronaria al flujo se debe a las arteriolas con un diámetro entorno a 100µm mientras las arteriolas de mayor diámetro y los vasos epicárdicos normales no ofrecen una resistencia significativa al flujo coronario.

El consumo miocárdico de oxígeno en reposo varía entre 8 y 10 ml/min por cada 100g de músculo cardíaco frente al consumo de oxígeno del músculo estriado de 0,5 ml/min⁽⁵⁾. Los factores relacionados directamente con el consumo miocárdico de oxígeno son el inotropismo, el cronotropismo y el estrés parietal del ventrículo. La relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal. El flujo coronario basal en un hombre adulto en reposo es aproximadamente un 5-8% del gasto cardíaco⁽⁵⁾. Los mecanismos de regulación del flujo coronario garantizan que, bajo condiciones de alta demanda miocárdica, el flujo basal pueda aumentar hasta 5-6 veces. ⁽⁶⁾.

El flujo coronario fluctúa durante el ciclo cardíaco como consecuencia de la compresión de los capilares durante la sístole. Las características fásicas dependen del ventrículo irrigado por la arteria coronaria, siendo el flujo coronario predominantemente diastólico en la arteria coronaria izquierda mientras que en la arteria coronaria derecha puede documentarse flujo coronario tanto en sístole como en diástole⁽⁷⁾.

1.2.2. Control neural del tono vascular

Las coronarias están inervadas por nervios adrenérgicos y parasimpáticos que ejercen una importante influencia en el tono vasomotor coronario. La estimulación parasimpática produce dilatación de las arterias coronarias, los receptores alfa 1 y alfa 2 ocasionan vasoconstricción mientras los receptores beta 2 ocasionan una vasodilatación coronaria⁽⁶⁾.

1.2.3. Papel del endotelio vascular en el tono coronario

En las arterias coronarias el endotelio cumple importantes funciones: por una parte, la regulación de la permeabilidad capilar, del tono vascular y del flujo coronario; por otra, la transmisión a las células musculares lisas de la media vascular de señales derivadas del stress de cizallamiento que se siguen de un remodelado positivo del vaso para normalizar dicho estrés de cizallamiento. El endotelio segrega en respuesta a estímulos hemodinámicos y químicos tanto sustancias vasodilatadoras (como el óxido nítrico, la serotonina, la prostaciclina) como vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II). La liberación de estas sustancias vasoactivas está íntimamente ligada a la capacidad del endotelio de sensor el stress de cizallamiento, favoreciendo la dilatación de los vasos en los momentos en los que aumenta el flujo coronario. El óxido nítrico desempeña un papel principal en la regulación del tono del músculo liso vascular y del flujo coronario al contrarrestar la acción de la angiotensina II y la endotelina I.

Además inhibe la activación de plaquetas y leucocitos y tiene propiedades antiproliferativas sobre el músculo liso vascular⁽⁸⁾.

La principal consecuencia de la disfunción endotelial sobre el flujo coronario deriva de la pérdida de la vasodilatación coronaria asociada al aumento de flujo. En condiciones patológicas con disfunción endotelial, el aumento de flujo coronario se sigue de una vasoconstricción paradójica. La disfunción endotelial asociada a la aterosclerosis también altera la respuesta vascular a la acetilcolina, que en dichas circunstancias causa vasoconstricción coronaria⁽⁹⁾.

Estudios experimentales han demostrado que en presencia de una estenosis coronaria severa las arteriolas de dicho vaso presentan una reactividad anormal a sustancias vasoactivas. Así, la serotonina, que en condiciones fisiológicas ejerce un efecto vasodilatador vascular en arterias coronarias normales, induce un efecto vasoconstrictor en el territorio vascular postestenótico⁽¹⁰⁾. Las plaquetas activadas tras la exposición a un endotelio dañado producen sustancias vasoactivas que aumentan la resistencia microvascular. La inhibición de la agregación plaquetaria reduce la resistencia microvascular coronaria⁽¹¹⁾.

1.2.4. Microcirculación Coronaria

La microcirculación coronaria está formada por las arteriolas y los capilares. Las arteriolas pueden dividirse en tres categorías según su diámetro y el mecanismo para regular su tono. Las arteriolas mayores de 100 micras son sensibles a la velocidad de flujo convierten estímulos relacionados con el flujo en respuestas vasomotoras y por tanto sufren una

vasodilatación endotelio-dependiente con el incremento del flujo coronario. Las arteriolas de 40-100µm tienen una respuesta miogénica intrínseca en respuesta a cambios de la presión intraluminal detectados por receptores presentes en las células musculares lisas. Esta respuesta miogénica juega un papel clave en la autorregulación del flujo coronario: un aumento de la presión intraluminal arteriolar provoca su vasoconstricción, mientras que un descenso de la presión intraluminal induce su vasodilatación. Por último, las arteriolas menores de 40µm son sensibles a estímulos metabólicos del miocardio: un incremento de la actividad metabólica conlleva una vasodilatación de dichas arteriolas. Los mecanismos de control vasomotor en los distintos tipos de arteriolas están orquestados para garantizar el aporte sanguíneo al miocardio en respuesta a un aumento de las demandas metabólicas: la vasodilatación de las arteriolas >40 micras induce una caída de presión intravascular que dilata las arteriolas de mediano calibre, y ello produce un aumento de flujo que causa una dilatación endotelio-dependiente de las arteriolas de mayor calibre ⁽¹²⁾.

1.2.5. Regulación del flujo coronario

Dos factores determinantes del flujo coronario son la presión coronaria arterial y el consumo miocárdico de oxígeno. A una determinada presión arterial coronaria, el flujo coronario aumentará con el consumo de oxígeno lo que se define como adaptación metabólica⁽¹³⁾. Si bien la relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal, la relación entre presión y flujo coronario en las arterias coronarias no lo es, por lo tanto el flujo coronario es independiente de la presión arterial coronaria en

situaciones de consumo de oxígeno constante debido a la autorregulación coronaria. Sólo en hiperemia máxima (vasodilatación máxima) la relación presión / flujo coronario es lineal.

Los vasos de resistencia son responsables de la capacidad del corazón de regular su propio aporte sanguíneo de acuerdo a sus necesidades metabólicas. A esa capacidad para mantener un flujo coronario constante a pesar de los cambios de la presión aórtica se le denomina autorregulación del flujo coronario⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ (Figura 2). Este mecanismo autorregulatorio obedece a la alta dependencia de la función cardíaca respecto al aporte sanguíneo coronario, dado que el miocardio y sobretodo el subendocardio son tejidos con altos requerimientos aeróbicos⁽¹⁶⁾.

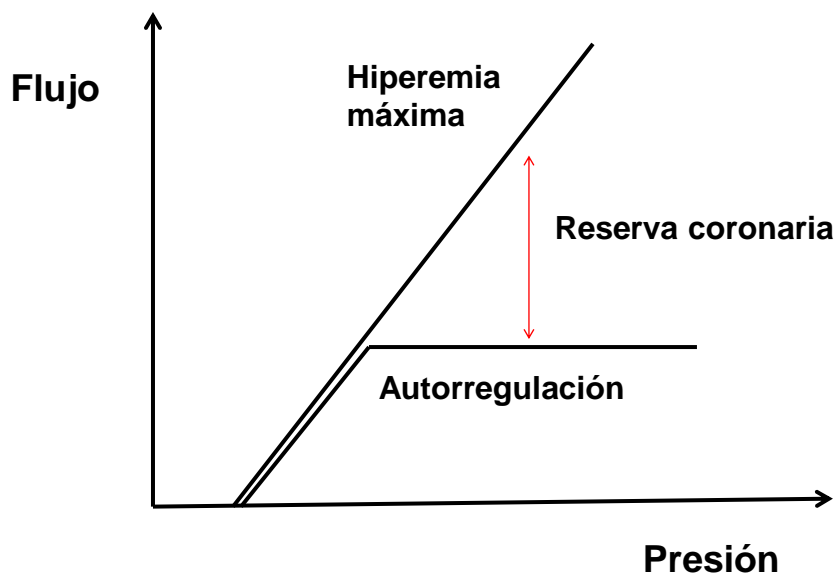


Figura 2. Autorregulación del flujo coronario. El árbol coronario es capaz de mantener un flujo miocárdico constante para una un rango amplio de presiones de perfusión cuando las demandas de oxígeno permanecen constantes .En situación de vasodilatación máxima la relación presión /flujo coronario es lineal.

1.2.6. Concepto de reserva de flujo coronario

Los conceptos de reserva de flujo coronario, flujo coronario máximo e hiperemia coronaria máxima están relacionados. El flujo coronario máximo se define como el flujo presente a una determinada presión durante un estado de hiperemia máxima y está condicionado por las resistencias tanto a nivel epicárdico como a nivel arteriolar. La hiperemia máxima es definida como un estado de máxima vasodilatación arteriolar en el que se alcanza la resistencia vascular mínima. Se puede producir bajo diversas situaciones que aumenten el consumo miocárdico de oxígeno como son el ejercicio físico, la administración de fármacos, contraste radiológico o por oclusión transitoria de una arteria coronaria. La caída de resistencias coronarias resultante de la abolición del mecanismo de autorregulación hace que para una presión dada se produzca un aumento de flujo coronario con relación a la situación basal. Esta capacidad para aumentar el flujo basal en presencia de un estímulo vasodilatador se denomina reserva de flujo coronario (RFC).⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

La RFC se define como el cociente entre el flujo coronario medido en hiperemia máxima respecto al basal. Constituye un indicador funcional del estado de la circulación coronaria ampliamente utilizado en técnicas diagnósticas⁽¹⁹⁾.

La presencia de una estenosis en una arteria epicárdica genera una resistencia vascular que se suma a la resistencia de la microcirculación en el territorio irrigado por dicha arteria. Cuando la severidad de dicha estenosis coronaria llega a generar una resistencia significativa se produce un aumento del grado de vasodilatación arteriolar que ayuda a preservar un flujo coronario basal adecuado para las necesidades metabólicas del

miocardio. De esta manera, el flujo al miocardio comprometido se garantiza a expensas de reducir su reserva coronaria (figura 3). De esta forma el cálculo de reserva coronaria en una estenosis problema constituye una estimación de la severidad hemodinámica de una estenosis⁽²⁰⁾.

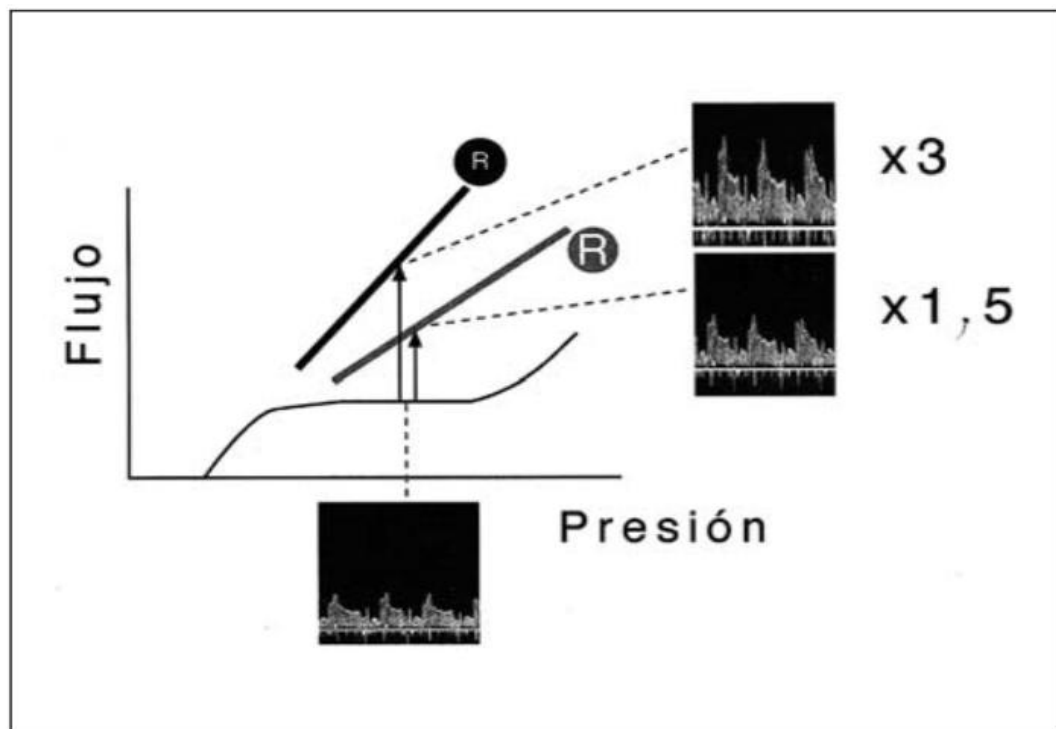


Figura 3. Concepto de reserva coronaria. El concepto básico de reserva coronaria se representa en esta figura. En situación basal, la relación presión y flujo no es lineal, la autorregulación coronaria presente en reposo se manifiesta en esta gráfica como el plateau en la relación presión /flujo que garantiza el mantenimiento de un flujo coronario constante con independencia de que se produzcan cambios en la presión aórtica dentro de un rango fisiológico. Sin embargo en situación de hiperemia máxima relación presión /flujo pasa a ser lineal(rectas sólidas).La pendiente de dicha relación expresa la resistencia coronaria (R).Si consideramos una situación fisiológica con resistencia normal (R pequeña),la inducción de hiperemia hace que para una presión dada el flujo coronario aumente 3 veces por encima de los valores basales (flecha).Cuando hay un aumento de resistencia grande (R grande) resultante de una estenosis epicárdica o disfunción microcirculatoria hay una menor pendiente en la relación presión /flujo que se asocia con un aumento menor del flujo en relación con el basal para la misma presión (1,5 veces el valor basal del flujo)con la consiguiente reducción de la reserva coronaria. Tomada de Candell-Riera et al⁽²⁰⁾.

1.2.7. Impacto de la estenosis coronaria sobre la reserva de flujo

coronario

La presencia de una estenosis coronaria epicárdica origina una pérdida de energía asociada al flujo que se expresa como una caída de la presión de perfusión efectiva por lo que se desarrolla un gradiente de presión trans-estenótico.

La resistencia de una estenosis está relacionada fundamentalmente con dos factores: la fricción (f) del flujo en la estenosis, la turbulencia y separación del flujo (s) a la salida de la estenosis. El gradiente de presión trans-estenótico ΔP tiene una relación no lineal con los componentes f y s y con el flujo Q donde $\Delta P = fQ + sQ^2$

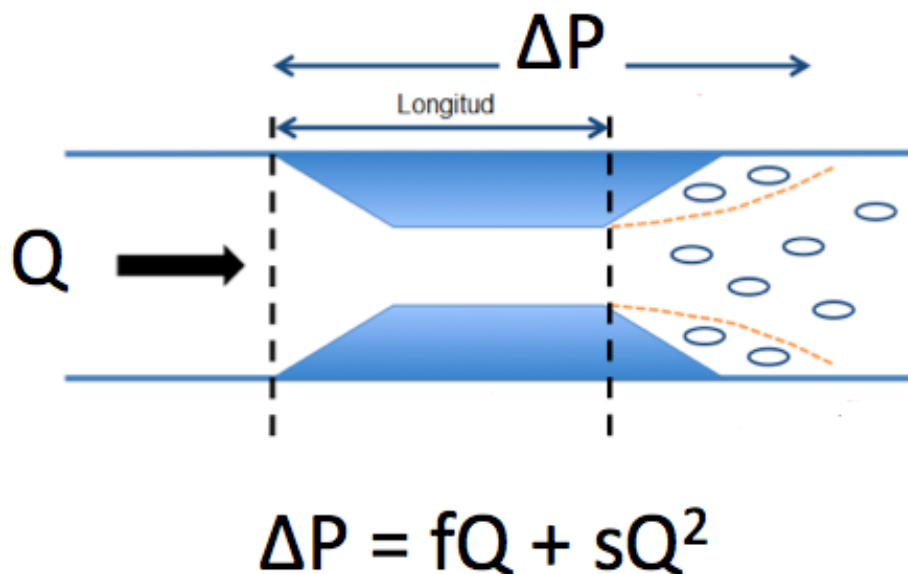


Figura 4. Representación esquemática de una estenosis mostrando la expresión matemática que refleja el efecto hemodinámico de la misma en la generación de un gradiente de presión trans-estenótico (ΔP). Obsérvese el carácter no lineal de la relación entre el gradiente de presión y el flujo (Q) coronario, en el que los coeficientes de separación de flujo (s) juegan un papel preponderante, comparados con los de la fricción (f)

Los componentes de fricción y turbulencia están influidos por las características sanguíneas viscosidad, densidad y por los aspectos geométricos de la estenosis como reducción del área luminal, longitud y ángulos de entrada y salida⁽¹⁹⁾.

Hay que señalar que la compleja interrelación de estos factores contrasta con la simplicidad de los índices de severidad angiográfica utilizados habitualmente en la práctica clínica y demuestra las limitaciones de la angiografía coronaria para valorar la repercusión funcional de una estenosis.

En los trabajos pioneros de Gould et al⁽²¹⁾ se documentó la relación entre la severidad anatómica de la estenosis y la resistencia que está induce al flujo sanguíneo. En el modelo experimental se acepta que hace falta una reducción mayor del 85% del diámetro del vaso para que se produzca una disminución del flujo sanguíneo coronario capaz de producir isquemia en reposo. Mientras que a partir de una estenosis del 50% se inicia la reducción del flujo coronario en hiperemia (figura 5). Ante una estenosis severa, la reserva de flujo coronario o mejor dicho la capacidad de incrementar el flujo coronario en respuesta a un estímulo vasodilatador (situación de hiperemia) se encuentra reducida.

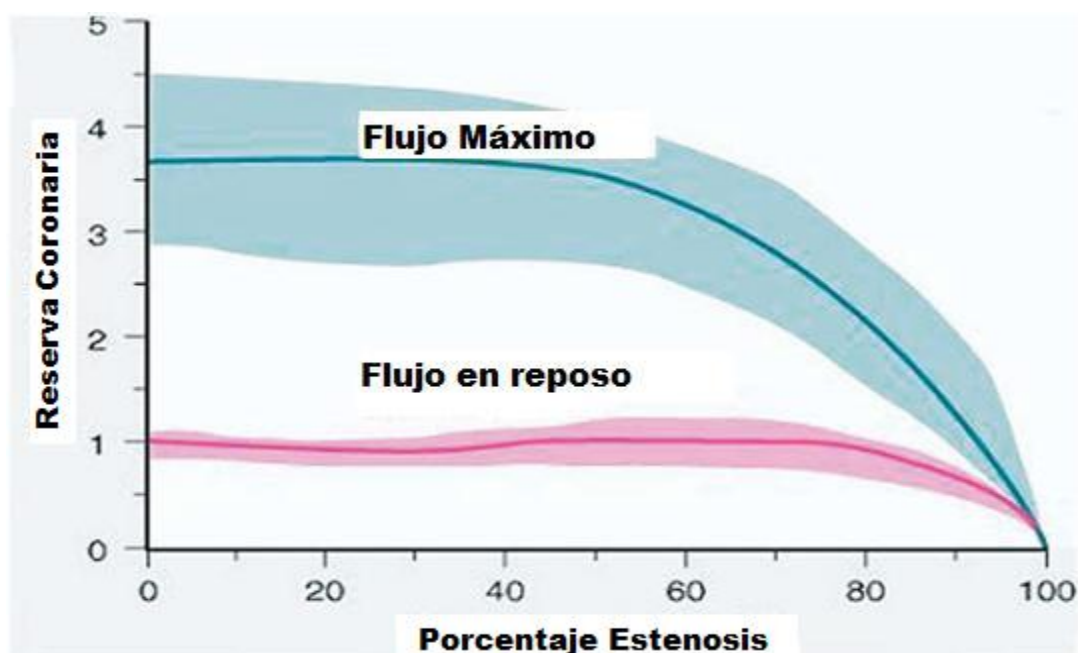


Figura 5. Efecto de la severidad de una estenosis coronaria sobre la reserva de flujo coronario expresada como ratio de los flujos coronarios máximo y en reposo. Obsérvese que la reserva coronaria no se afecta hasta que los valores de estenosis de diámetro superan el 50-60% . Modificada de Gould KL⁽²¹⁾

Como se ve en la figura 5, con el aumento progresivo de la estenosis el flujo coronario basal se mantiene constante en reposo hasta que la estenosis supera una severidad del 75-80% del diámetro del vaso. En dicha figura se observa cómo, a diferencia del flujo coronario basal, el flujo máximo durante hiperemia comienza a disminuir desde valores de severidad de la estenosis más bajos, alrededor del 50-60 % del diámetro del vaso. Esta diferencia se traduce en un descenso progresivo en los valores de la reserva de flujo coronario a partir de una severidad intermedia de las estenosis coronarias, comenzando a disminuir a partir de un diámetro de estenosis del 50%, y llegando a estar abolida con un diámetro de estenosis superior al 80-90%.

Hay que señalar que el efecto hemodinámico de una estenosis se puede cuantificar de forma absoluta si se dispone de mediciones obtenidas en situación basal e hiperémica. Por este motivo la inducción de hiperemia juega un papel esencial en la determinación de la severidad de la estenosis. Si existe una estenosis significativa en el vaso epicárdico se genera una resistencia al flujo a través de dicha estenosis y por tanto el lecho vascular distal se dilata para mantener un flujo sanguíneo adecuado a las demandas metabólicas. Si la estenosis se vuelve crítica, habrá una mayor caída de la presión trans-estenótica y se originará un mayor gradiente trans-estenótico, el mecanismo de autorregulación se agotará con la consiguiente disminución de la presión de perfusión y la presencia de isquemia miocárdica en reposo⁽²²⁾.

En contraste con la situación anterior, durante la hiperemia coronaria máxima, la vasodilatación completa de los lechos vasculares de resistencia inducida por un estímulo farmacológico o fisiológico establece una relación lineal entre la presión de perfusión y el flujo coronario. Esto constituye la base de varias técnicas diagnósticas⁽²³⁾. En situación basal, la autorregulación coronaria compensa la caída de presión resultado de la estenosis para mantener el flujo coronario constante realizando un papel compensador crónico frente a la caída de presión intracoronaria secundaria a la estenosis.

1.2.8. Cambios adaptativos de la microcirculación en presencia de una estenosis coronaria

Hay amplia evidencia que sugiere cambios a nivel de la microcirculación en presencia de una estenosis coronaria. Se produce un

incremento de la resistencia microvascular⁽²⁴⁾. Hay una reducción de la respuesta miogénica a nivel arteriolar con un incremento de la sensibilidad a la endotelina 1 (sustancia vasoconstrictora). Estos cambios producen un estado mantenido de vasoconstricción a nivel de la microcirculación con un impacto sobre la regulación del flujo coronario⁽²⁵⁾.

Gould et al⁽²²⁾ han postulado que había una vasodilatación de la microcirculación en presencia de una estenosis coronaria. En condiciones fisiológicas un incremento de la frecuencia cardíaca va seguido de una vasodilatación microvascular con una reducción de las resistencias coronarias. En un estudio reciente de Marzilli⁽²⁵⁾ demostró un incremento paradójico de las resistencias coronarias a nivel de la estenosis y de la microcirculación tras estimulación con marcapasos. Este aumento de la resistencia coronaria distal a la estenosis durante la taquicardia contribuye al desarrollo de isquemia miocárdica y angina. Este fenómeno ha sido revertido tras la administración de adenosina intracoronaria. Los mecanismos que pueden explicar este incremento paradójico de la resistencia microvascular durante la taquicardia son por un lado de orden pasivo: colapso vascular por el aumento de la compresión extravascular y la reducción del tiempo de la diástole durante la taquicardia y otro activo con activación de un mecanismo de vasoconstricción de la microcirculación que mantiene el flujo coronaria alto en vasos de mayor diámetro para mantener la perfusión coronaria constante y un flujo coronario bajo distal para evitar el daño de los capilares. En resumen en presencia de una estenosis coronaria con isquemia miocárdica hay una alteración del tono vasomotor coronario tanto a nivel de la microcirculación como a nivel de arteriolas de mayor

tamaño. Este fenómeno está desencadenado por un descenso de la presión de perfusión coronaria distal a la estenosis y demuestra el papel fundamental de la microcirculación en el desencadenamiento de la isquemia miocárdica.

1.2.9. Función de la microcirculación tras ICP

Cabe esperar tras la desaparición de la estenosis mediante ICP una restauración del tono microvascular normal y una normalización de la reserva de flujo de coronario. En un gran número de pacientes, la resistencia microvascular y la reserva de flujo coronario permanecen alteradas tras ICP. La disfunción de la microcirculación post ICP puede ser explicada por tres mecanismos: la embolización de material aterosclerótico durante la angioplastia puede alterar la microcirculación, el desarrollo de un remodelado de la microcirculación desencadenado por la estenosis que produce un incremento persistente de la resistencia microvascular tras la ICP, una disfunción de la microcirculación preexistente que ha sido desenmascarada con la angioplastia⁽²⁵⁾. Estos datos coinciden con las observaciones frecuentes de un mismatch entre FFR y CFR tras la angioplastia. La desaparición de la estenosis con la angioplastia normaliza la FFR pero la RFC sigue alterada.

1.2.10 Circulación colateral

En presencia de estenosis coronarias pueden desarrollarse vasos colaterales o más concretamente una activación de vasos colaterales preexistentes que buscan preservar la perfusión miocárdica en los

segmentos dependientes del vaso estenótico .La circulación colateral puede llegar a tener un efecto protector preservando la viabilidad de territorios de arterias ocluidas sino también su funcionalidad⁽²⁶⁾.

1.2.10.1 Determinantes del desarrollo de la circulación colateral

1.2.10.1.1 Factores no genéticos o ambientales

La mayoría son factores de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica: la diabetes, la dislipemia y la edad inhiben el desarrollo de circulación colateral tanto en estudios experimentales como en estudios con pacientes. Mientras el tabaco, la inflamación a través del factor de necrosis tumoral, la proteína C reactiva y las células T inmunitarias favorecen el desarrollo de circulación colateral en estudios experimentales como en estudios con pacientes. La hipertensión, un factor que parece importante en la aparición de circulación colateral a través de un incremento del estrés de pared vascular, de momento los datos son contradictorios en estudios experimentales como en pacientes. En cuanto a la obesidad no hay evidencia sobre su influencia en el desarrollo de circulación colateral⁽²⁷⁾

1.2.10.1.2 Factores genéticos

La expresión de las glicoproteínas CD44 como receptores de los leucocitos se encuentra reducida en los pacientes con escaso desarrollo de circulación colateral. Así mismo los genes ligados al interferón Beta atenúan la arteriogénesis. Varios autores han encontrado genes relacionados con el crecimiento de colaterales: VEGF, Factor inductor de hipoxia, la eNos (synthase nitric-oxide), haptoglobina, enzima de conversión de angiotensina y la galectina⁽²⁷⁾.

1.2.10.1.3 Factores clínicos

La duración de la angina previa al infarto es considerada como el mejor factor predictor del desarrollo de circulación colateral coronaria. La isquemia severa puede ser un estímulo suficiente para el desarrollo de circulación colateral, se estableció un periodo de tres meses de angina como predictor independiente para el reclutamiento de vasos colaterales. La prevalencia de circulación colateral bien desarrollada hacia la arteria coronaria relacionada con el infarto es mayor en pacientes con historia de angina previa al infarto ⁽²⁸⁾.

1.2.10.1.4 Factores angiográficos

La severidad de la estenosis es el factor angiográfico más importante para reclutar vasos colaterales. En presencia de un gradiente de presión hemodinámico significativo a través de una estenosis se produce una activación de la circulación colateral, el flujo coronario es redistribuido a nivel de arteriolas pre-existentes conectando zonas de alto flujo con zonas de bajo flujo coronario.

1.2.10.1.5 Factores de crecimiento

Diferentes factores de crecimiento están relacionados con la angiogénesis que consiste en un proceso de crecimiento capilar inducido por la hipoxia y la arteriogénesis que se define como el reclutamiento de conexiones interarteriales preexistentes tras el incremento del estrés mecánico de la pared por la oclusión del vaso ⁽²⁸⁾.

1.2.10.2 Cuantificación de la circulación colateral

1.2.10.2.1 Método cualitativo basado en la angiografía

En 1985, Rentrop et al⁽²⁹⁾ evaluaron la circulación colateral estableciendo cuatro grados de circulación colateral coronaria por angiografía:

Grado 0: No se visualizan vasos colaterales

Grado I: ligera visualización de vasos colaterales que llegan a la arteria coronaria receptora sin llenado de arterias epicárdicas

Grado II: Visualización de vasos colaterales con llenado parcial de arterias epicárdicas.

Grado III: Visualización de vasos colaterales que llenan completamente la arteria epicárdica receptora.

1.2.10.2.2 Método cuantitativo basado en medidas de presión y velocidad de flujo coronario.

Ofili et al⁽³⁰⁾ describieron por primera vez en 1991 el índice de flujo colateral (IFC) siendo el ratio entre la velocidad de flujo distal a la oclusión y la velocidad de flujo en el vaso abierto mediante guía Doppler. Pijls et al⁽³¹⁾ validaron la reserva fraccional de flujo de la circulación colateral mediante guía de presión (FFR coll) dividiendo la diferencia entre la presión en cuña coronaria (Pw presión de oclusión) y la presión venosa central (Pv) entre la

diferencia de la presión aórtica (Pa) menos la presión venosa central (Pv)

$$\mathbf{FFR\ coll = \frac{Pw-Pv}{Pa-Pv}}$$

Si despreciamos la Pv , obtenemos el Índice de flujo colateral (IFC)

$$\mathbf{IFC = \frac{Pw}{Pa}}$$

El índice de flujo colateral ha sido validado clínicamente, Pijls et al⁽³¹⁾ compararon la FFR coll en 120 pacientes con enfermedad coronaria monovaso sometidos a angioplastia evaluando los cambios ECG durante la oclusión con el balón, demostrando que cuando la FFR coll era superior al 24% se asociaba con menor probabilidad de presentar cambios ECG o eventos cardíacos adversos.

1.3 PRUEBAS FUNCIONALES INTRACORONARIAS PARA LA VALORACIÓN DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

1.3.1. Aspectos generales

En la actualidad para la valoración fisiológica de la circulación coronaria se utilizan guías con sensores de velocidad o de presión y temperatura. Las primeras proporcionan la velocidad media del flujo coronario y se basa en el análisis espectral de la señal de radiofrecuencia obtenida. Las segundas proporcionan mediciones de presión intracoronaria con alta respuesta de frecuencia y las de temperatura en base a la termodilución. Es necesaria la inducción farmacológica de hiperemia coronaria máxima para la determinación de los índices de valoración de la circulación coronaria. Desde un punto de vista cronológico, el primer método para explorar la circulación coronaria ha sido la reserva de flujo coronario y más posteriormente la reserva fraccional de flujo.

1.3.2. índices de reserva coronaria

1.3.2.1 Reserva coronaria y reserva de velocidad de flujo coronario

Tal y como reseñado anteriormente la reserva coronaria se define como la relación entre el flujo coronario máximo (hiperémico) y el existente en situación basal de reposo. Las guías doppler permiten calcular el índice llamado reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) que se define de forma análoga, como el cociente entre la velocidad media intracoronaria tras inducción farmacológica de hiperemia máxima y la velocidad media en situación basal⁽²⁰⁾.

Hay varios estudios que han validado su utilidad en la valoración hemodinámica de estenosis epicárdicas (Tabla 1) .Se ha aceptado que un valor inferior a 2 es indicativo de una reserva coronaria anormal, asociada con isquemia miocárdica inducible⁽³²⁾.

| Autor | Número de pacientes | Test de isquemia | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|------------------|---------------------|------------------|----------------|--------------|---------------|
| Miller et al. | 33 | SPECT | 2 | 82 | 100 |
| Joye et al. | 30 | SPECT | 2 | 94 | 95 |
| Deychak et al. | 17 | SPECT | 1,8 | 94 | 94 |
| Heller et al. | 55 | SPECT | 1,7 | 81 | 87 |
| Danzi et al. | 30 | Eco de estrés | 2 | 91 | 84 |
| Verbene et al. | 37 | SPECT | 1,9 | 67 | 86 |
| Ave et al. | 46 | SPECT | 2 | 88 | 95 |
| Chamuleau et al. | 127 | SPECT | 1,7 | 50 | 90 |

Tabla 1. Estudios de validación de la reserva de flujo coronario

1.3.2.2. Reserva de flujo coronario por termodilución intracoronaria

La estimación de la reserva de flujo coronario en base a la termodilución puede realizarse con una guía de presión con sensor de temperatura incorporado. De Bruyne et al⁽³³⁾ y Pijls et al⁽³⁴⁾ validaron en un modelo experimental la utilización de dicho dispositivo, que basa su funcionamiento en la estimación del tiempo de tránsito medio de un indicador (suero salino a temperatura ambiente) desde el ostium coronario hasta la localización del sensor térmico a 3 cm del extremo distal de la guía. Las mediciones se realizan en primer lugar en situación basal y tras inducción farmacológica de hiperemia coronaria. El cociente entre ambas medidas en situación de hiperemia y basal nos permite obtener RFC (thermo). Barbato et al⁽³⁵⁾ apoyaron la seguridad y factibilidad del cálculo de la reserva de flujo coronario mediante termodilución intracoronaria, así como la existencia de una correlación significativa ($r=0,79$, $P<0,0001$) entre la reserva de flujo coronario estimada mediante termodilución y doppler intracoronario.

Este índice no permite discriminar entre el efecto de la estenosis epicárdica y las anomalías de la microcirculación sobre la circulación coronaria. La principal limitación del concepto de reserva coronaria es su dependencia respecto al valor de velocidad coronaria basal que se encuentra influido por múltiples factores, entre los que se encuentra: el sexo, la edad, presión arterial y la frecuencia cardiaca.

Por estos motivos se ha propuesto un nuevo índice: la reserva de velocidad de flujo coronario relativa.

1.3.2.3. Reserva de velocidad de flujo relativa

Dado que la RVFC es la suma de los componentes epicárdico y microvascular, hay casos con afectación microvascular sin estenosis epicárdica por lo cual se ha propuesto este índice RVFC relativa (RVFC rel) que es el cociente entre la RVFC obtenida en un vaso con una estenosis problema y la RVFC en un vaso de referencia que no presenta estenosis. Puede tomar un valor máximo de 1 lo que corresponde a una ausencia de relevancia hemodinámica de una estenosis problema. Por debajo de 0,60-0,65 la estenosis estudiada tiene significación hemodinámica⁽²⁰⁾.

Esta técnica tiene la ventaja de proporcionar simultáneamente información sobre el estado de la microcirculación ya que una RVFC inferior a 2 en el vaso de referencia indicaría que hay disfunción microcirculatoria. Sus limitaciones se basan en la asunción de que la microcirculación presenta un grado de afectación similar en los dos territorios en los que se realizan las mediciones de RVFC y a la necesidad de disponer un vaso de referencia sano sin estenosis lo que impide su aplicación en pacientes con enfermedad multivaso.

1.3.2.4. Reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR)

Se define como el índice de flujo máximo coronario durante hiperemia máxima en una arteria con una estenosis y el flujo máximo flujo que tendría dicha arteria si no existiese esta estenosis⁽³⁶⁾. La FFR no se altera por el estado contráctil, la frecuencia cardíaca ni por cambios de presión sanguínea.

El principio fundamental sobre el que se basa es que durante hiperemia máxima la relación presión / flujo es lineal en el árbol coronario. Por este motivo la proporción entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los flujos correspondientes a dichas presiones.

La FFR se expresa mediante la siguiente ecuación⁽³⁷⁾

$$FFR_{myo} = \frac{Q}{Q_n}$$

donde:

Q : Flujo máximo miocárdico distal en el territorio de la arteria estenótica

Q_n : Flujo máximo en el mismo territorio si no existiese la estenosis

Siendo $Q_n = (P_a - P_v) / R$

R : es la resistencia miocárdica durante la vasodilatación máxima

P_a : es la presión aórtica media

P_v : la presión venosa central

El flujo sanguíneo miocárdico en presencia de una estenosis:

$$Q = \frac{P_d - P_v}{R}$$

Donde:

P_d : es la presión coronaria distal a la estenosis

R: es la resistencia microcirculatoria

Durante la hiperemia máxima la resistencia R es mínima tendremos

$$FFR_{myo} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

Como la presión venosa P_v es cercana a cero podemos simplificar la ecuación:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

En la práctica clínica se puede determinar la P_a a través del catéter guía y la P_d se mide directamente a través de una guía con sensor distal una vez cruzada la estenosis coronaria.

Este índice P_d/P_a obtenido durante hiperemia máxima constituye la reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR myo). El término miocárdico se

refiere a que la reducción del flujo sanguíneo se estima en el territorio vascularizado por ese vaso teniendo en consideración el flujo colateral. Habitualmente se utiliza indistintamente FFR y FFRmyo, aunque en el libro de Pijls y DeBruyne⁽³⁷⁾ se hizo la diferencia entre un FFR miocárdico (FFRmyo) y uno coronario (FFRcor) este último calculado al restar a FFR myo la contribución del flujo colateral (FFRcoll).

$$\mathbf{FFRcoll = FFRmyo - FFRcor}$$

$$\mathbf{FFRcor = \frac{Pd - Pw}{Pa - Pw}}$$

Siendo Pw: presión de enclavamiento

Si P_w es igual a 0

$$FFR_{cor} = \frac{P_d}{P_a}$$

Siendo igual el FFR_{cor} al FFR_{myo}

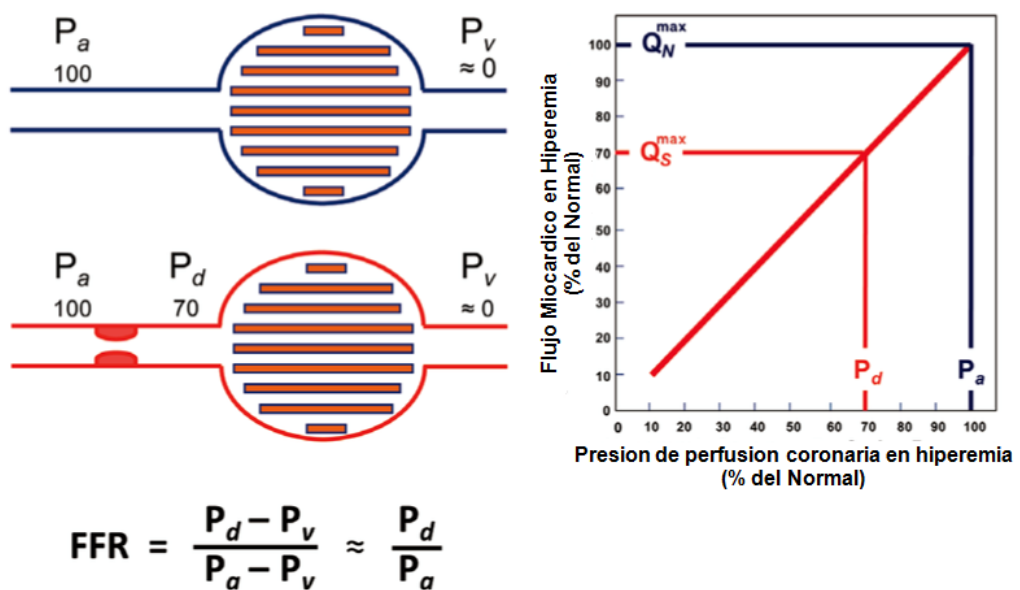


Figura 6. Principios teóricos del cálculo de la FFR. Sin estenosis (líneas azules) La P_a determina un flujo máximo miocárdico normal (100%). En caso de estenosis (líneas rojas) hay un gradiente de 30 mmhg la presión distal es de solo 70 mmhg, durante hiperemia máxima existe una relación lineal entre presión y flujo (figura de la derecha) el flujo miocárdico solo alcanzará el 70% de su valor normal. Este ejemplo nos muestra como en hiperemia máxima dos presiones P_a y P_d corresponden a dos flujos Q_n^{max} y Q_s^{max} . y nos ilustra la importancia de inducir hiperemia máxima. Modificada de Pijls et al ⁽³⁸⁾

En ausencia de una estenosis coronaria en un vaso estudiado la presión aórtica media sería idéntica a la presión media distal y, por tanto, el valor de FFR sería igual a 1. Por el contrario, un FFR de 0,60 nos indicaría que, en la situación de hiperemia máxima, el flujo que recibe el miocardio en el territorio de distribución de la arteria estudiada es el 60% del que recibiría en ausencia de la estenosis. En otras palabras, la estenosis estudiada causaría una reducción del flujo máximo en el territorio miocárdico de dicha arteria del 40% .

En resumen:

1. La FFR es un índice específico para la evaluación de la severidad de una estenosis coronaria siendo altamente reproducible.
2. Es independiente de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y de la contractilidad.
3. Tiene un valor único e inequívoco de 1 para todos los pacientes y para todas las arterias coronarias.
4. Se considera un valor de FFR inferior a 0,75 para discriminar las lesiones funcionalmente significativas capaces de inducir isquemia con una zona gris entre 0,75-0,80.

5. La FFR proporciona una información conjunta sobre el flujo anterógrado a través de la estenosis y sobre el aporte colateral que recibe el territorio miocárdico dependiente de la arteria a estudio: en vasos con soporte colateral importante el efecto relativo de la estenosis sobre la perfusión en dicho territorio es menor obteniendo valores altos de FFR.
6. De forma similar, el tamaño del territorio perfundido distal a la estenosis influye en el resultado del FFR, cuanto más grande el territorio a perfundir mayor flujo y gradiente de presión en hiperemia máxima con valores más bajos de FFR.⁽³⁹⁾
7. El valor de FFR está influido por el estado de la microcirculación coronaria en el territorio del vaso distal a la estenosis interrogada. Una respuesta hiperémica insuficiente por afectación de la microcirculación se asocia a valores más altos de FFR.

Desde el punto de vista práctico un valor normal de FFR en una estenosis con importante afectación microcirculatoria solo permite incrementar porcentualmente de manera pequeña el flujo miocárdico en caso de realizarse la revascularización de dicha estenosis.

1.3.3 Validación clínica del FFR y umbral de isquemia

Un aspecto crítico en el desarrollo del FFR como un índice aplicable en la práctica clínica ha sido la determinación de los valores de corte de dicho índice que permitan identificar estenosis hemodinámicamente significativas.

El trabajo más importante sobre este aspecto fue desarrollado por Pijls y cols⁽⁴⁵⁾ en una población de 45 pacientes con cardiopatía isquémica estable y una única estenosis evidente en el árbol coronario. Los autores valoraron la presencia de isquemia utilizando tres test no invasivos: ergometría, ecocardiografía con estrés de dobutamina, y gammagrafía cardíaca. La presencia de anormalidad en alguna de las tres pruebas etiquetaba a la estenosis como hemodinámicamente significativa. Se realizó a continuación medición de los valores de FFR mediante guía de presión intracoronaria, y se procedió a tratar con angioplastia coronaria aquellas en las que se había demostrado isquemia miocárdica. Un aspecto importante del estudio de Pijls et al⁽⁴⁵⁾ es que, tras la realización de angioplastia coronaria, se repitieron los test de detección de isquemia que había sido anormales previamente, admitiéndose únicamente en el análisis posterior aquellos casos en los que la isquemia hubiese desaparecido (es decir, aquellos casos en los que se había podido establecer una relación de causalidad entre la presencia de la estenosis y la isquemia miocárdica).

Los autores documentaron que los 21 pacientes con isquemia demostrada mediante estudios no invasivos tenían FFR inferior a 0,75

mientras que 21 de los 24 pacientes sin evidencia de isquemia en las pruebas funcionales tenían FFR superior a 0,75. Hubo tres pacientes dos con ergometrías positivas y uno con gammagrafía positiva con FFR superior a 0,75 siendo 3 falsos negativos. **El estudio demostró que un valor de corte de FFR de 0,75 permitía identificar las estenosis causantes de isquemia inducible con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 100%, valor predictivo positivo 100% y probabilidad de acierto del 93%.**

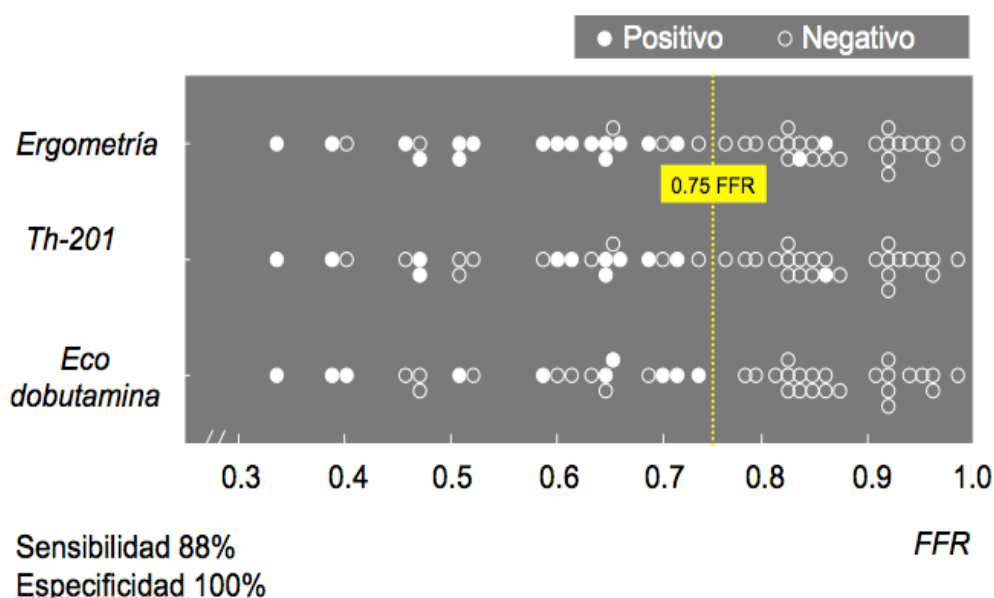


Figura 7 . Resultados del estudio de validación del FFR como método para la detección de estenosis causantes de isquemia miocárdica inducible. Ver el texto para más detalles.

Con posterioridad al estudio de Pijls et al⁽⁴⁵⁾ distintos autores investigaron la relación entre FFR y las pruebas de detección de isquemia. En la tabla 2 se exponen los estudios más relevantes. Cabe reseñar que, en general, la sensibilidad y la especificidad documentadas en estos estudios es inferior a la encontrada por Pijls et al⁽⁴⁵⁾ en el estudio discutido más arriba. Ello

obedece, con seguridad, a que las poblaciones y el mismo diseño del estudio fueron marcadamente diferentes.

| Autor | Año | Número de | | Umbral | % de concordancia |
|-----------------|------|-----------|--------------------|--------|-------------------|
| | | pacientes | Test de isquemia | FFR | |
| Pijls | 1995 | 60 | ECG esfuerzo | 0,74 | 97 |
| De Bruyne | 1995 | 60 | ECG esfuerzo/SPECT | 0,6 | 87 |
| Pijls | 1996 | 45 | ECo estrés | 0,75 | 93 |
| Bartunek | 1996 | 37 | Eco estrés | 0,67 | 90 |
| Abe | 2000 | 46 | SPECT | 0,75 | 91 |
| Caymaz | 2000 | 40 | SPECT | 0,75 | 95 |
| Fearon | 2000 | 10 | SPECT | 0,75 | 95 |
| Jiménez-Navarro | 2001 | 21 | Eco estrés | 0,75 | 90 |
| Chamuleau | 2001 | 127 | SPECT | 0,74 | 77 |
| De Bruyne | 2001 | 54 | SPECT | 0,78 | 85 |
| Meuwissen | 2002 | 151 | SPECT | 0,74 | 75 |
| Yanagisawa | 2002 | 165 | SPECT | 0,75 | 76 |
| Usui | 2003 | 167 | SPECT | 0,75 | 79 |

Tabla 2. Estudios de validación clínica del FFR como herramienta para decidir la realización de revascularización miocárdica.

Estudios como el FAME⁽⁵⁶⁾ han adoptado un punto de corte para FFR de 0,80 dando más prioridad a la exclusión de la isquemia.

Legalery et al⁽⁴⁰⁾ en un trabajo donde se ha determinado la FFR en 469 estenosis intermedias estableciendo como punto de corte para revascularización un FFR de 0,80 en un seguimiento a un año el 85% de los pacientes estaban libres de eventos.

Chamuleau et al⁽⁴¹⁾ identificaron como mejor punto de corte para predecir eventos cardíacos adversos un FFR de 0,79.

En otro estudio Courtis et al⁽⁴²⁾ evaluaron a 107 pacientes con lesiones moderadas ($47\% \pm 12$) y FFR entre 0,75 -0,80 con adenosina intracoronaria 300mcg de media en la coronaria izquierda y 60mcg de media en la coronaria derecha de los que 63(59%) fueron revascularizados y 44(41%) continuaron con tratamiento médico. Los pacientes de este último grupo, a los que no se realizó ICP, experimentaron más angina (el 41% frente al 9%; $p=0,002$) y precisaron más procedimientos de revascularización (el 23% frente al 5%, $p=0,005$) durante un seguimiento de 13 ± 7 meses. Con estos resultados este trabajo sugiere establecer el punto de corte para la toma de decisiones en un FFR de 0,80.

Con respecto al estudio de Pijls⁽⁴⁵⁾ y el estudio DEFER⁽⁴³⁾ donde se demostró la seguridad de aplazar la revascularización de lesiones moderadas con un FFR superior a 0,75, el FFR medio era superior a 0,85 y sólo una pequeña minoría de las lesiones tenían un FFR entre 0,75-0,80.

Lo que está demostrado en varios estudios es que un FFR inferior a 0,75 indica isquemia inducible mientras que un FFR superior a 0,80 excluye la isquemia en un 90%. Además el comité de expertos sobre FFR recomiendan adoptar un punto de corte para FFR de 0,80 para estudios de investigación⁽⁴⁴⁾.

Nos parece interesante para este estudio realizar una revisión en profundidad de la mayoría de los estudios más relevantes de validación de FFR y de su punto de corte en función del método de inducción de hiperemia.

1.3.3.1. Estudios de validación del FFR con adenosina IV

El primer estudio fue dirigido por Pijls⁽³⁶⁾ en 1995 con 60 pacientes validando el FFR con la ergometría obteniendo un punto de corte de FFR de 0,74.

En 1996 en otro estudio pionero, la determinación más adecuada del punto de corte óptimo del FFR para identificación de estenosis causantes de isquemia fue realizada por Pijls⁽⁴⁵⁾ en un grupo de 45 pacientes que presentaban angina y estenosis coronaria angiográfica moderada.

Combinando la realización de ergometría, ecocardiograma con dobutamina y gammagrafía cardiaca para la detección de isquemia y verificando la normalización de las pruebas funcionales tras la revascularización percutánea fue posible establecer por primera vez una relación clara entre las mediciones de FFR y el desarrollo de isquemia.

FFR: Identifica isquemia inducible

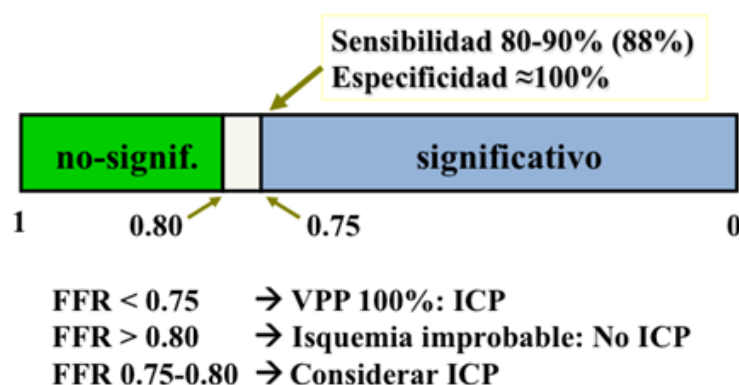


Figura 8. Validación de FFR

1.3.3.2. Estudios de validación de FFR con adenosina IC

En 1995 Tron⁽⁴⁶⁾ y en 1997 Bartunek⁽⁴⁷⁾ utilizaron la adenosina intracoronaria 12-18mcg para la validación de FFR. En el 2000 Fearon⁽⁴⁸⁾ en 10 pacientes y Chamuleau⁽⁴⁹⁾ en el 2001 en 127 pacientes ,con dosis de adenosina de 15 a 20mcg en la coronaria derecha y 18 a 24 mcg en la coronaria izquierda obtuvieron un punto de corte FFR de 0,75.

Posteriormente Samady⁽⁵⁰⁾(2006) en 48 pacientes y Ragosta⁽⁵¹⁾ (2007) en 36 pacientes con dosis de 30mcg en la coronaria derecha y 60-80mcg en la coronaria izquierda validaron la FFR con la gammagrafía cardíaca con un punto de corte de 0,78 y 0,75 respectivamente.

Finalmente Van de Hoef⁽⁵²⁾ (2012) en 232 pacientes (299 estenosis) con dosis de adenosina de 20-40mcg determinó un punto de corte para FFR de 0,76 con la gammagrafía para detección de isquemia.

Destacamos que todos los estudios de validación de FFR con adenosina intracoronaria se realizaron con dosis bajas de adenosina.

1.3.3.3. Estudios sobre la seguridad clínica de toma de decisión basada en el FFR

La utilidad de la valoración funcional de las estenosis con FFR ha sido estudiada en múltiples contextos clínicos y anatómicos que incluyen

las estenosis de severidad intermedias de tronco coronario izquierdo, estenosis en tándem, enfermedad difusa coronaria, angina inestable y SCASEST. En la tabla 3 se muestran los estudios más relevantes.

| Autor | Nº pacientes | Escenario clínico |
|-------------------|---------------------|--------------------------|
| Bech | 100 | Estenosis intermedia |
| Estudio DEFER | 350 | Estenosis intermedia |
| Wongpaparut | 137 | Estenosis intermedia |
| Chamuleau | 107 | Estenosis intermedia |
| Ozdemir | 51 | Estenosis intermedia |
| Wijpkema | 61 | Estenosis intermedia |
| Rieber | 56 | Estenosis intermedia |
| Legalery | 407 | Estenosis intermedia |
| Verna | 112 | Enfermedad multivaso |
| Jiménez- Navarro | 38 | Enfermedad multivaso |
| Berger | 102 | Enfermedad multivaso |
| Chamuleau | 191 | Enfermedad multivaso |
| Estudio FAME | 1005 | Enfermedad multivaso |
| Bech | 54 | Tronco Coronario |
| Jiménez- Navarro | 27 | Tronco Coronario |
| Lindstaedt | 51 | Tronco Coronario |
| Legutzko | 38 | Tronco Coronario |
| Suemaru | 142 | Tronco Coronario |
| Hamilos | 213 | Tronco Coronario |
| Domínguez -Franco | 42 | Pacientes diabéticos |
| López -Palop | 62 | Reestenosis intrastent |

Tabla3. Estudios sobre la seguridad clínica de toma de decisión basada en FFR

En los siguientes apartados se discuten de forma más pormenorizada los estudios clínicos más relevantes.

1.3.4 Aplicación clínica

1.3.4.1. Estudio DEFER

En este estudio prospectivo⁽⁴³⁾ se incluyeron 325 pacientes remitidos para ICP sobre estenosis intermedia sin isquemia documentada. Se realizó a todos un FFR con adenosina IV (140mcg/kg/min) o IC 15mcg en la coronaria derecha o 20 mcg en la coronaria izquierda. Aquellos con un FFR >0,75 181 pacientes fueron aleatorizados a realizar ICP 90 pacientes y a tratamiento médico 91 pacientes.

Si la FFR era inferior a 0,75 en este estudio había 144 pacientes se realizó ICP siendo el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en supervivencia ni en eventos a los 24 meses entre el grupo ICP y tratamiento médico para FFR >0,75.

En el seguimiento a los 5 años de este mismo estudio⁽⁵⁵⁾, la supervivencia libre de eventos fue del 80% en el grupo tratamiento médico y del 73% en el grupo ICP siendo sin diferencia significativa y del 63% en el grupo control. El pronóstico de las estenosis funcionalmente no significativas fue excelente, la tasa de eventos cardiovasculares mayores fue menor del 1% por año. Por lo que se puede concluir que es seguro no tratar las estenosis intermedias con FFR >0,75.

1.3.4.2. Estudio FAME I

Este estudio⁽⁵⁶⁾ se incluyeron 1005 pacientes en enfermedad coronaria multivaso con estenosis de al menos 50% randomizados a ICP con implante de stent farmacoactivo guiada por FFR (509 pacientes) o ICP guiada sólo por angiografía (496 pacientes).

En los pacientes asignados a ICP guiada por angiografía fueron tratadas con implante de stent todas las lesiones mientras en los pacientes del grupo de ICP guiada por FFR sólo se han tratado con stent las lesiones con FFR inferior o igual a 0,80. Se elige este valor de FFR inferior a 0,80 ya que identifica las estenosis causantes de isquemia con una exactitud del 90% y además no se deja sin tratar ninguna estenosis con FFR entre 0,75 y 0,80 susceptible de inducir isquemia. No realizar ICP en estenosis con FFR entre 0,75-0,80 tiene peores resultados que si se hiciera la revascularización.

El objetivo primario compuesto de muerte, IAM no fatal y revascularización repetida al año fue del 13,2 % en el grupo de ICP guiada por FFR mientras ha sido del 18,3% en el grupo de ICP guiada por angiografía siendo la p 0,02 .

Se ha utilizado adenosina por vía central a dosis estándar de 140mcg/kg/min, el número de stents recubiertos implantados así como la cantidad de contraste utilizado fueron claramente mayores en el grupo de ICP guiada por angiografía con la consiguiente repercusión a nivel de los costes.

El porcentaje de revascularizaciones repetidas fue del 9,5% en el grupo ICP guiada por angiografía y solo del 6,5% en el grupo de ICP guiada por FFR. La implantación de stent en lesiones que no son funcionalmente significativas aumenta el riesgo de eventos adversos y revascularizaciones posteriores (trombosis y reestenosis de stent). Al año el 81% de los pacientes estaban libres de angina en el grupo de ICP guiada por FFR. La estrategia selectiva de implante de stent basada en FFR es muy efectiva en cuanto a la eliminación de la angina.

1.3.4.3. Estudio FAME II

El estudio FAME II⁽⁵⁷⁾ incluyó pacientes con enfermedad coronaria estable y al menos una estenosis con FFR inferior a 0,80 randomizados a ICP con el mejor tratamiento médico disponible versus sólo el mejor tratamiento médico disponible. El objetivo era determinar la mortalidad, tasa de infartos y revascularizaciones urgentes tras un seguimiento de dos años.

Se han reclutado entre el año 2010-2012 1220 pacientes: 447 randomizados a ICP con tratamiento médico, 441 a tratamiento médico y 332 pacientes con FFR superior a 0,80 fueron asignados a tratamiento médico. El valor medio de FFR fue del 0,68 sugiriendo zonas grandes de miocardio con alto riesgo de isquemia.

No se ha encontrado diferencias significativas en mortalidad de cualquier causa ni en tasa de infartos pero si un aumento significativo de la tasa de revascularizaciones urgentes en el grupo de tratamiento médico

12,7% frente al 4,3% en el grupo ICP motivando este dato la suspensión prematura del estudio a los 213 días.

Este estudio se vuelve a demostrar el beneficio de la ICP guiada por FFR versus tratamiento médico óptimo.

1.3.4.4 Estudio RIPCORDER

Este estudio⁽⁵⁸⁾ incluyó 200 pacientes con dolor torácico sometidos a una coronariografía si tenían estenosis coronarias de más del 30%. En un primer lugar se realizó un manejo basado en la angiografía (tratamiento médico óptimo, ICP, cirugía coronaria) registrando las estenosis significativas. En un segundo tiempo se midió el FFR de todas las lesiones susceptibles de ser tratadas con implante de stent (diámetro mayor de 2,25mm) con adenosina intracoronaria o intravenosa según la preferencia del cardiólogo intervencionista. Tras analizar los datos de FFR, el manejo basado sólo en la angiografía ha sido cambiado en el 26% de los pacientes y se ha reclasificado gracias al FFR un 32% de las estenosis funcionales. Utilizando el FFR como referencia, se ha demostrado que un 32% de las estenosis coronarias significativas por angiografía no lo eran realmente.

Estos resultados tienen una importante repercusión en la práctica clínica diaria y confirman la utilidad de la aplicación rutinaria de la FFR tras una coronariografía diagnóstica para determinar la mejor opción de revascularización para el paciente.

Basado en estos estudios la Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías del 2014 sobre revascularización miocárdica otorgan al FFR el grado de recomendación CLASE IA para la realización de ICP guiada por FFR sobre las lesiones intermedias cuando no se disponga de evidencia objetiva de isquemia miocárdica ⁽⁵⁹⁾.

1.3.5. Seguridad de la técnica

La instrumentación coronaria con guía de presión es muy segura, Pijls et al⁽³⁷⁾ informaron que en 600 casos observaron 2 complicaciones ocasionadas por la manipulación de la guía de presión. Tras revisar un estudio retrospectivo sobre el empleo de la guía de presión en nuestro medio López-Palop⁽⁵³⁾ donde se estudiaron 253 lesiones coronarias en 190 pacientes no se observaron complicaciones mayores debidas al uso de la guía aunque solo en un paciente se produjo una complicación menor atribuible al uso de la guía de presión: una disección que fue tratada sin consecuencias. Asimismo no se observaron complicaciones secundarias al uso de adenosina, a excepción de episodios transitorios de bloqueo auriculoventricular completo asintomáticos que desaparecieron espontáneamente o haciendo toser al paciente.

1.3.6. Limitaciones del FFR

Hay situaciones clínicas donde no se debe realizar la determinación de FFR como la fase aguda de SCACEST por afectación severa de la microcirculación sin posibilidad de obtener una vasodilatación optima en los primeros 5 días posteriores al evento coronario. La hipertrofia ventricular

izquierda severa y el espasmo coronario pueden dar falsos negativos en la determinación de FFR.

Dos problemas cruciales en la determinación de FFR⁽⁵⁴⁾ son:

Primero: La hiperemia submáxima va a infraestimar la severidad de la estenosis coronaria, para solucionar este problema podemos aumentar la dosis del fármaco intracoronario, pasar a la vía IV o cambiar a otro agente vasodilatador.

Segundo: Las dificultades técnicas inherentes a la medición de FFR pueden provocar resultados erróneos:

- Debemos vigilar que no se produzca una obstrucción al flujo coronario ocasionado por el catéter guía lo que se llama “damping” que va a crear un falso gradiente entre la presión aórtica y el segmento proximal de la arteria coronaria estudiada así como reducir el flujo coronario.
- Hay que evitar el uso de catéteres guía con agujeros laterales ya que pueden provocar una pérdida por los agujeros laterales de parte de la medicación para inducir hiperemia si se utiliza la vía intracoronaria. Además nos dará valores más altos de presión aórtica durante hiperemia con valores más bajos de FFR sobreestimando la severidad de la estenosis. Hay que retirar el catéter guía del ostium para ecualizar y para las mediciones de FFR siendo preferible utilizar adenosina IV con ese tipo de catéter.

- La calibración inadecuada por dejar frecuentemente el introductor de la guía de presión en la llave en Y para ecualizar presiones o por la altura inadecuada del transductor de presión del catéter guía.
- La fuga de presión durante el procedimiento el llamado “drift” con presencia de la incisura dícrota en la presión distal por lo que se debe retirar la guía de presión hasta el ostium de la coronaria y ecualizar de nuevo.

1.4 INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE HIPEREMIA CORONARIA

Es un punto clave de gran importancia, para la valoración de la repercusión funcional de una estenosis coronaria concreta la inducción de hiperemia con una vasodilatación máxima de la microcirculación es un requisito imprescindible para las mediciones de FFR .En presencia de una estenosis coronaria y en situación de hiperemia máxima la relación presión flujo es lineal, lo que nos permite obtener información sobre el flujo coronario desde mediciones de presiones coronarias. No alcanzar la hiperemia máxima implica infraestimar la severidad de una estenosis coronaria con unas consecuencias clínicas negativas para el paciente.

1.4.1. Vasodilatador ideal

El vasodilatador ideal es el que produzca los mínimos cambios en la frecuencia cardíaca, presión aórtica, contractilidad y metabolismo cardíaco. Debe tener un efecto rápido para poder repetir mediciones y pocos efectos secundarios. Asimismo debería ser administrado tanto por vía intracoronaria como por vía intravenosa y finalmente tener un precio razonable.

1.4.2. Agentes farmacológicos inductores de Hiperemia

- **Dipiridamol**

Induce vasodilatación coronaria debido a un efecto directo sobre resistencias coronarias del vaso, un efecto directo que estimula el consumo de oxígeno miocárdico y un efecto indirecto mediado a través de la ausencia de la reutilización de la adenosina liberada por los miocitos cardiacos que actúan en los vasos de resistencia ,con dosis de 0,56 a 0,84 mg/kg administrado iv por un periodo de 4 minutos , el dipiridamol provee la máxima vasodilatación coronaria .El dipiridamol aumenta la frecuencia cardiaca, el índice cardiaco,el volumen sistólico y provoca una reducción de la presión aórtica. Los efectos colaterales son: flush facial, nauseas, angina y broncoespasmo⁽⁶⁰⁾.

- **Papaverina**

Produce una relajación directa del músculo liso por inhibición de la fosfodiesterasa. La vía de administración puede ser sistémica o arterial, bolos de 10-15mg en coronaria derecha y 12-20mg en la coronaria izquierda. Produce un estado hiperémico de 20 segundos y la vida media es de dos minutos. Puede provocar alargamiento del QT y arritmias ventriculares por lo que su uso es menos frecuente.⁽⁶¹⁾.

- **Adenosina**

Es el más utilizado siendo un potente vasodilatador que actúa directamente sobre el receptor de adenosina A2a de la membrana de los miocitos e indirectamente sobre el factor relajante del endotelio. Provoca una vasodilatación de la microcirculación. Se puede administrar vía intracoronaria como intravenosa.

La vía intracoronaria es más práctica, barata y muy utilizada. Se administran entre 40 y 60 mcg en la arteria coronaria izquierda y de 30-40 mcg en la arteria coronaria derecha. Tiene un pico de acción entre 5 y 10 segundos con una vida media entre 30 y 60 segundos. No produce efectos adversos graves salvo BAV transitorio.⁽⁶²⁾.

No está aconsejada su administración en las lesiones aorto-ostiales. La presión arterial disminuye levemente y la FC se mantiene estable.

La infusión iv 140mcg kg/min, dosis validada como estándar por De Bruyne⁽⁶³⁾, produce una máxima vasodilatación de la microcirculación coronaria similar a la de la papaverina en un tiempo de dos minutos. Su administración es por vía central siendo el mejor método para la obtención de hiperemia máxima. El pico de acción es de uno a dos minutos.

La infusión IV es la vía de administración de la adenosina en los primeros estudios que han validado el uso de la guía de presión. Tiene más efectos adversos que la vía intracoronaria como hipotensión, angina y broncoespasmo.

Está contraindicada la administración de adenosina IV en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, durante la infusión se produce un descenso de la tensión arterial del 10-20% y un aumento similar de la frecuencia cardíaca. Tiene la ventaja de poder realizar retirada o pullback en las lesiones en tándem siendo útil para la localización de la estenosis funcionalmente significativa.

La administración de adenosina IV por vía periférica como alternativa a la vía central ha sido refrendada por dos estudios de pequeño tamaño pero puede relacionarse con cierta dificultad para mantener una hiperemia sostenida por lo que puede dar valores de FFR más elevados. Por lo cual hemos ingeniado para esta tesis una nueva forma de administrar adenosina por vía central a través de una vía periférica.

Cada vez se utiliza más la adenosina intracoronaria en la determinación de FFR al ser más cómoda de administrar se evita la canulación de una vía central, se reduce así el tiempo del procedimiento. Nuestro estudio tiene como uno de los objetivos comparar las dos vías de administración de adenosina para la inducción de hiperemia.

- **Nitroprusiato**

Según el estudio de Rudzinski et al⁽⁶⁴⁾ la administración de 100mcg de nitroprusiato intracoronaria es igual de efectiva que la administración de adenosina IV a dosis de 140mcg/kg/min para la determinación de FFR en 75 lesiones intermedias en 53 pacientes. Existe una buena correlación en las determinaciones de FFR entre el nitroprusiato IC y la adenosina IV, se han obtenido los mismos resultados en el grupo de Leone⁽⁶⁵⁾ con dosis de nitroprusiato a 0,6 mcg/kg.

La ventaja del nitroprusiato reside en su bajo coste, 100mcg de nitroprusiato valen 80cts de Euro mientras el coste de la infusión de adenosina IV para un peso de 70kg es de 60 euros y del bolo de regadenoson de 200 euros. Se puede administrar cuando la adenosina está contraindicada. El inconveniente del nitroprusiato es que no se puede administrar en pacientes con TA límite.

- **ATP**

Precursor de la adenosina con una vida media más larga que la adenosina, induce máxima hiperemia en estudios con CFR y con Talio. Jeremías et al⁽¹⁰³⁾ estudió la administración de ATP a dosis de 100 a 400 mcg/min comparada a 40mcg de adenosina intracoronaria obteniendo una buena correlación entre ambas drogas para la determinación de CFR y FFR en 35 estenosis de 6 perros.

De Bruyne et al⁽⁶³⁾ demostró en 21 pacientes que el ATP IC (20-40mcg) e IV, adenosina IC(20-40mcg) e IV 140mcg/Kg/min y la papaverina(20mcg IC) inducen máxima hiperemia para la determinación del FFR. No hubo diferencias significativas entre las diferentes vías de administración en cuanto a los valores medios del índice Pd/Pa. Si consideramos los pacientes con FFR entre 0,70 – 0,86 hay una diferencia significativa entre los valores medios de FFR con adenosina IC e IV (0,78+-0,01 versus 0,75+-0,01 p=0,02). Sólo la papaverina intracoronaria, el ATP IV y la adenosina IV inducen un estado prolongado y estable de hiperemia para maniobras de retirada para determinar el FFR en enfermedad coronaria difusa. El incremento de la infusión de adenosina IV más de 140mcg/kg/min no induce un mayor descenso del índice Pd/Pa ni un aumento de la velocidad de flujo coronario sugiriendo una falta de reducción de la resistencia coronaria y por tanto mayor hiperemia.

- **Dobutamina**

Induce hiperemia máxima, habitualmente se reserva su uso en situaciones donde está contraindicada la adenosina.

- **Nicorandil**

Según el estudio de Oi M et al⁽⁶⁵⁾ la administración de 2mg de nicorandil no es inferior a la infusión de ATP 150mcg/kg/min para la determinación de FFR.

- **Regadenoson:**

Es un nuevo agente agonista del receptor de la adenosina A_{2A}, se ha utilizado en 25 pacientes por Nair et al⁽⁶⁶⁾ para la determinación del FFR. Según el estudio de Prasad et al⁽⁶⁷⁾ la administración de un bolo de regadenoson de 0,4 mg IV mediante una vía periférica es una alternativa viable a la adenosina IV para la inducción de hiperemia en la determinación de FFR. Se han estudiado 60 estenosis obteniendo una buena correlación entre regadenoson y la adenosina IV sin efectos secundarios. El problema es su alto coste, en torno a 200 euros por bolo. En otro estudio reciente de Lokien et al⁽⁶⁸⁾ se ha confirmado que con regadenoson se alcanza de forma más rápida y segura la máxima hiperemia por vía periférica o central en 100 pacientes en los cuales se ha determinado el FFR en comparación con adenosina IV.

1.4.3. Dosis y diferentes vías de administración de la adenosina

La determinación del FFR se realiza en condiciones de hiperemia máxima para eliminar la autorregulación y obtener una vasodilatación máxima de la microcirculación. En esas condiciones la relación presión /flujo es lineal, el flujo coronario a través de una estenosis va depender de la presión distal a la estenosis.

Para conseguir la hiperemia se utiliza la adenosina por dos vías : intravenosa o intracoronaria. Su efecto es de corta duración con una semivida corta al ser rápidamente metabolizada en la sangre. Su acción sobre los receptores A2a de las arterias coronarias provoca una vasodilatación de la microcirculación coronaria .Por otro lado sus efectos sobre las fibras C vagales pueden producir sensación de disnea, rubefacción facial por vasodilatación periférica, bloqueo auriculoventricular por su efecto cronotrope negativo y broncoespasmo por su efecto broncoconstrictor por lo que su administración está contraindicada en asmáticos.

1.4.3.1 Adenosina por vía intravenosa y su dosis óptima para inducir hiperemia máxima.

El fármaco inicialmente utilizado para producir hiperemia fue la papaverina pero su efecto sobre la prolongación del QT provocaba en ocasiones la aparición de taquicardias ventriculares que necesitaban cardioversión eléctrica .Según el estudio pionero de Morton J Kern⁽⁶⁹⁾, la adenosina IV a dosis de más de 100 mcg/kg/min o la adenosina IC (2,5mg) para determinar la reserva vasodilatadora coronaria es casi equivalente a la papaverina intracoronaria sin producir prolongación del QT.

La pauta de 140mcg/kg/min de adenosina IV utilizada actualmente para inducir hiperemia máxima se basa en este mismo trabajo de Kern donde se objetivó que la velocidad de flujo coronario subió al incrementar la infusión de adenosina de 50 a 100 mcg/kg/min pero a partir de 100 mcg/kg/min la velocidad de flujo coronario en coronarias sanas o con enfermedad no cambiaba significativamente(Figura 9).

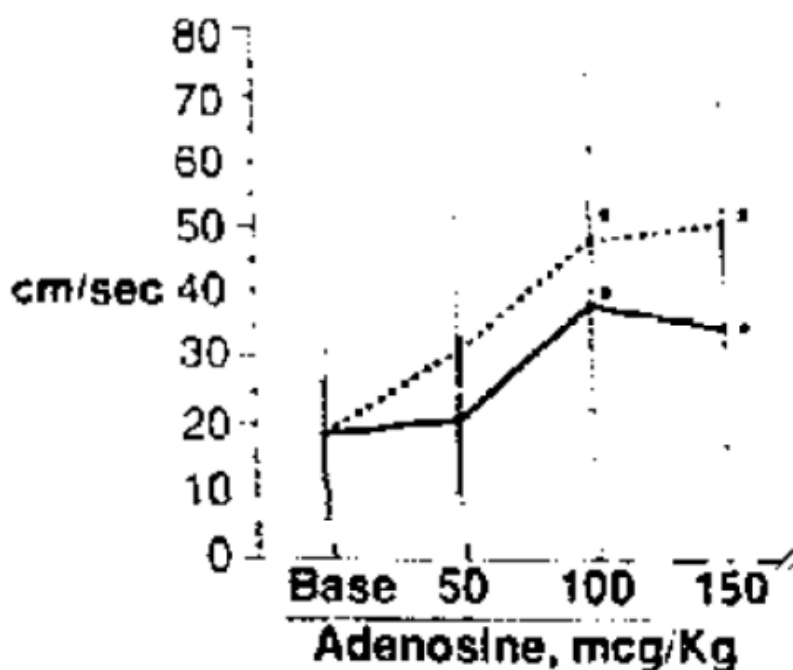


Figura 9 .Velocidad del flujo coronario (cm/s) durante la infusión de adenosina en sujetos sin arteriopatía coronaria (línea punteada) y con arteriopatía coronaria (línea continua).Tomada de Kern et al⁽⁶⁹⁾

Los trabajos pioneros de Pijls et al⁽⁴⁵⁾ con guía de presión para determinar el valor de corte de FFR 0,75 comparándose con técnicas de isquemia no invasivas, realizaban mediciones de FFR en hiperemia máxima con adenosina IV a través de una vía central a dosis de 140mcg/Kg/min.

En el estudio FAME I⁽⁵⁶⁾, en el que se randomizaba los pacientes a intervencionismo coronario percutáneo guiado por angiografía o por FFR que ha sido uno de los estudios más importantes de la guía de presión, se utilizaba la adenosina IV a 140mcg/kg/min a través de una vía central para obtener una hiperemia máxima. Se ha preferido la adenosina IV sobre la IC, ya que con la adenosina IV se consigue una hiperemia prolongada y estable que permitió realizar un “pullback” o retirada a lo largo de la arteria coronaria y localizar gradientes de presión intracoronario.

En otro estudio pionero bien estructurado DeBruyne⁽⁶³⁾ valoró el efecto dosis respuesta a dosis crecientes de ATP IV (precursor de la adenosina con efecto más prolongado) 70-140-210-280 mcg/kg/min .El FFR disminuyó significativamente de $0,93\pm0,06$ basalmente a $0,84\pm0,16$ y $0,78\pm0,14$ durante la infusión de ATP a 70 y 140 mcg/kg/min respectivamente, pero cuando se subió la perfusión a 210 y 280 mcg /kg/min el FFR no bajo de forma significativa $0,77\pm0,17$ y $0,77\pm0,14$ respectivamente. Este hallazgo confirma los resultados descritos anteriormente en el trabajo de Morton JKern⁽⁶⁹⁾ y sugiere que la resistencia microvascular coronaria no se reduce con dosis de ATP superior a 140mcg/kg/min. Además la presión sistólica media descendió de forma progresiva según se aumentaba la dosis de ATP 96 ± 14 basalmente, 88 ± 14 a 70mcg/Kg/min, 75 ± 15 a 140 mcg/kg/min, 66 ± 13 a 210 mcg/kg/min y 58 ± 15 a 280 mcg/kg/min(Figura 10).

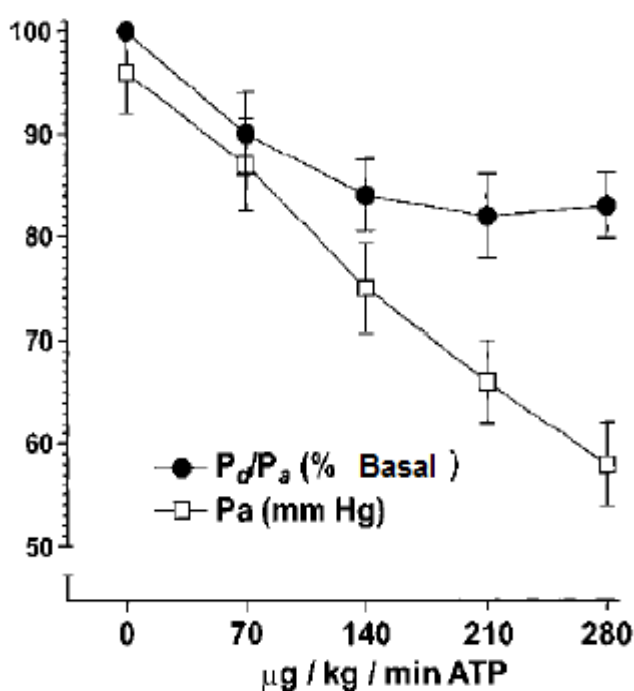


Figura 10. Evolución del FFR y la presión arterial media en función de las dosis crecientes de ATP IV. Modificada de De Bruyne⁽⁶³⁾.

Estos datos indican que la infusión de adenosina a dosis mayores de 140mcg/kg/min no incrementa en nivel de hiperemia y que el aumento de dosis puede llevar consigo una disminución de la tensión arterial media y una mayor incidencia de efectos adversos.

En este mismo trabajo DeBruyne et al⁽⁶³⁾ evaluaron distintas pautas de hiperemia por distintas vías de administración. En 21 pacientes con una estenosis coronaria en un vaso único se indujo hiperemia con papaverina IC 20mg, adenosina IC 20 y 40 mcg, contraste iodado iohexolic 6ml, adenosina y ATP por vía antecubital 140 mcg/kg/min y 180 mcg/kg/min, adenosina y ATP por vía femoral 140mcg/kg/min y 180mcg/kg/min el FFR descendió de forma similar con las diferentes pautas vasodilatadoras excepto el contraste yodado.

Entre la administración de adenosina 140mcg/kg/min y 180 mcg/kg/min vía femoral y la adenosina a las mismas dosis vía periférica no hubo diferencias en cuanto al FFR ($0,61\pm0,9$; $0,61\pm0,8$; $0,61\pm0,19$; $0,60\pm0,17$ respectivamente) pero si se tardó más tiempo en alcanzar la hiperemia máxima en el grupo de la vía periférica (80 ± 3 versus 112 ± 4 segundos).

Otro hallazgo muy interesante, en los once pacientes con FFR entre 0,70 – 0,86 (zona gris de FFR donde alcanzar la hiperemia máxima es crucial) hubo una diferencia significativa en el FFR medio comparando los que recibían adenosina o ATP IC versus adenosina o ATP IV ($0,78\pm0,01$ versus $0,75\pm0,01$ $p = 0,02$). Esto nos indica que en la zona gris la adenosina IC a 20y 40 mcg no induce hiperemia máxima.

1.4.3.2 Estudios con inducción de hiperemia con adenosina por vía central versus vía periférica

Myung-ki Seo et al⁽⁷⁰⁾ realizaron un estudio en 71 pacientes para valorar la eficacia hiperémica de la adenosina administrada de forma intracoronaria bolo de 80mcg en la coronaria izquierda y 40mcg en la coronaria derecha, adenosina en perfusión a 140 mcg/kg/min por vía femoral y adenosina a 140mcg/kg/min por una vena del antebrazo. El FFR medio tras bolo intracoronario fue de $0,81 \pm 0,10$; tras infusión de adenosina por la vena femoral $0,80 \pm 0,10$ y tras infusión por la vena del antebrazo $0,81 \pm 0,11$ siendo estos valores no inferiores (P para no inferioridad = 0,01). (Figura 11)

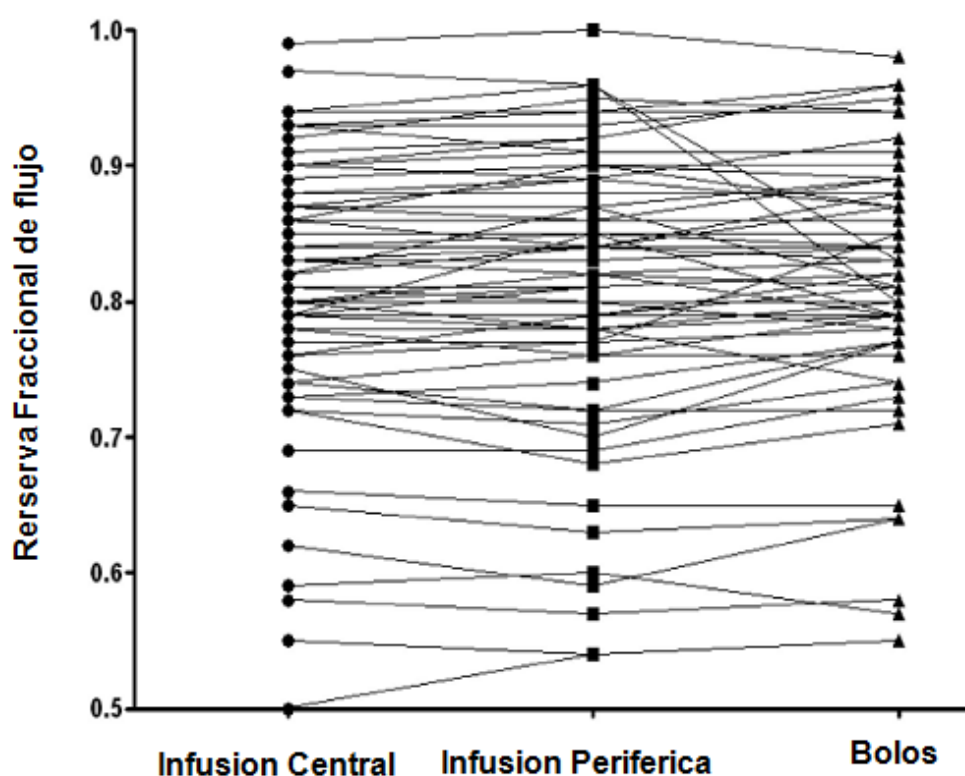


Figura 11 .Valores de FFR en función de la vía de administración de adenosina. Modificada de Seo et al⁽⁷⁰⁾.

El tiempo en alcanzar la hiperemia máxima fue significativamente mayor por la vena del antebrazo que por vía femoral ($38,7 \pm 17,9$ segundos versus $53,7 \pm 22,8$ segundos $p < 0,01$).

En 30 pacientes en zona borderline de FFR 0,75-0,85 puede haber una infraestimación de la severidad de la lesión con la perfusión por vía periférica al presentar un FFR $< 0,80$ 16 lesiones con infusión de adenosina por vía femoral y 14 lesiones por la vía periférica pero no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Además 14 pacientes (20,1%) tuvieron un FFR $< 0,75$ con el bolo de 80mcg de adenosina intracoronaria y 17 pacientes (25%) con adenosina por vena femoral y vena periférica. La adenosina intracoronario no clasificó correctamente a 3 lesiones.

Lindstaedt et al⁽⁷¹⁾ han comparado la administración de 140 y 170 mcg/kg/min de adenosina por vía periférica con la adenosina IV a dosis 140mcg/kg/min por una vena central femoral en 50 pacientes obteniendo el resultado de que la adenosina por vía periférica a 140 mcg/kg /min es menos efectiva en cuanto a inducción de hiperemia máxima que la adenosina administrada por vía femoral (FFR medio A140: 0,7504; A170 FFR medio 0,7440; F140 FFR medio 0,7388). Pero la adenosina por vía periférica a dosis más alta a 170mcg/kg/min induce una respuesta hiperémica similar a adenosina administrada por vía femoral a 140 mcg/kg/min. Cuando el FFR está en torno a 0,80 que fue en el 10% de los pacientes los datos sugieren que la adenosina a 140 mcg/kg/min por vía venosa antecubital puede infraestimar la severidad de la estenosis al no inducir una hiperemia máxima, en este caso la vía de administración de

adenosina puede tener influencia sobre el tratamiento de la estenosis coronaria.

Otro estudio realizado por Peter J Scott⁽⁷²⁾ y colaboradores donde comparan el FFR en 50 estenosis con adenosina 140mcg/kg/min por vía periférica (FFR: $0,85 \pm 0,08$) y por vía venosa central (FFR: $0,84 \pm 0,08$), no hubo diferencias significativas. El tiempo en alcanzar la hiperemia máxima fue significativamente mayor por la vena periférica (71 ± 30 versus 43 ± 14 p<0,01).

En resumen, la mayoría de los estudios se ha inducido hiperemia máxima utilizando la pauta de adenosina 140mcg/kg/min por una vía venosa central aunque por vía periférica (vena del antebrazo) se tarda más tiempo en conseguir la hiperemia máxima, el FFR no cambia de forma significativa con respecto a la vía central en 3 de los 4 estudios citados anteriormente. La dosis de adenosina de 140 mcg/kg/min parece adecuada ya que con dosis mayores no se induce mayor hiperemia y se pueden aumentar los efectos secundarios de la adenosina. Si estamos en zona borderline FFR 0,75-0,85, de forma empírica se podría aumentar la infusión de adenosina por vía periférica a 170mcg/kg/min.

1.4.3.3. Adenosina por vía intracoronaria IC

El uso de la adenosina intracoronaria para inducir hiperemia coronaria tiene varias ventajas con respecto a la adenosina intravenosa. El hecho de utilizar menos dosis de adenosina hace que este método de inducción de hiperemia sea más barato. Al administrar menos dosis, la adenosina intracoronaria no se acompaña de dolor torácico y afecta menos a la frecuencia cardíaca y tensión arterial, lo que en pacientes con labilidad hemodinámica puede ser una ventaja.

Como hemos descrito en los estudios de DeBruyne⁽⁶³⁾ y Seo⁽⁷⁰⁾, el valor de FFR es equivalente utilizando la adenosina IV e IC. Las dosis utilizadas en estos dos estudios fueron 20mcg en CD – 40mcg en CI y 40 mcg en CD -80mcg en CI respectivamente. Pero existían dudas en que estas dosis fuesen las adecuadas para conseguir hiperemia máxima, sobre todo cuando el valor de FFR estaba en zona borderline 0,75-0,85.

1.4.3.4. Estudios con dosis crecientes de adenosina por vía IC

Murtagh⁽⁷³⁾ et al han utilizado una dosis incremental de adenosina intracoronaria de 12 a 42 mcg en la coronaria izquierda y 12 a 48 mcg en la coronaria derecha para determinar el FFR en 191 pacientes (215 lesiones). Se decidió empezar con dosis de 12 - 18mcg al ser las recomendadas en el trabajo de Wilson pero como veremos más adelante Jeremías demostró que esas dosis inducían una hiperemia submáxima. Cinco de 24 lesiones (21%) con FFR inicial entre 0,75-0,80 tuvieron un FFR <0,80, cuatro de 79 lesiones (5%) con FFR inicial entre 0,80-0,90 pasó a <0,80 y ninguna estenosis con FFR >0,90 tuvo un FFR <0,80. La dosis máxima para obtener el FFR más bajo fue de 42mcg en ambas coronarias. Este trabajo sugiere que una dosis única de 42 mcg en ambas coronarias es suficiente para inducir máxima hiperemia, cuando la dosis inicial de adenosina IC es baja y el FFR está en el rango 0,75-0,90 hay que incrementar la dosis de adenosina IC para asegurarse de inducir máxima hiperemia.

Desde este punto vista otro estudio publicado en la revista Heart en el 2004 y dirigido por López Palop et al⁽⁷⁴⁾ han valorado 50 lesiones intermedias con un diámetro entre 50-70% por estimación visual donde se induce hiperemia con dosis progresivas de adenosina IC de 15 , 30, 60, 90 ,

120, 150, 180 y 320 mcg objetivando que la dosis estándar de 15mcg de adenosina IC era insuficiente para inducir hiperemia máxima en la mayoría de las lesiones pero la diferencia media de FFR entre dosis altas y bajas era pequeña de 0,04 , esta diferencia era mayor en lesiones con FFR entre 0,75-0,85 cambiando la toma de decisión y el posterior tratamiento. Otro dato importante de este estudio es que las dosis altas de adenosina IC no son útiles en todas las estenosis pero en presencia de un FFR entorno a 0,85 es recomendable incrementar la dosis y utilizar dosis de adenosina IC superior a 100mcg.

Otro trabajo realizado por Rioufol et al⁽⁷⁵⁾ donde se valoró la dosis óptima para inducir hiperemia con adenosina IC. Se han estudiado 108 estenosis intermedias con un 49% \pm 16 de estenosis, el FFR medio 0,82 con 40 mcg de adenosina IC bajando a 0,80 con dosis respectivas de 100 mcg y 150 mcg .El bolo de 40mcg de adenosina IC no discriminó 8 de 30 estenosis significativas (27%). Por otro lado con la dosis de 150mcg de adenosina IC hubo un 11% de BAV transitorios asintomáticos. Se recomienda por este autor la dosis de 150mcg de adenosina IC como segura y suficiente para inducir de forma rutinaria hiperemia máxima para la determinación de FFR. Pero en este estudio no se comparó la dosis de 150 mcg de adenosina con la dosis estándar de 140mcg/kg/min de adenosina IV.

De Luca et al⁽⁷⁶⁾ determinaron el FFR en lesiones intermedias con dosis crecientes de adenosina IC (60, 120, 180,360 y 720 mcg). La dosis de 720 mcg de adenosina IC es la dosis más alta empleada para determinar el FFR. No hubo cambios en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en

relación con la dosis de adenosina administrada, pero si encontraron una disminución progresiva del FFR y un mayor número de $FFR < 0,75$ según se iba incrementando la dosis de adenosina (51,2% con 720 mcg de adenosina IC) (figuras 12 y 13). Dos limitaciones importantes: la alta incidencia de BAV completo de más de 3 segundos en 8,7% de los pacientes con suspensión del protocolo por imposibilidad de medir la FFR y la no comparación de adenosina IC con adenosina IV que es el “gold standard” para la inducción de hiperemia.

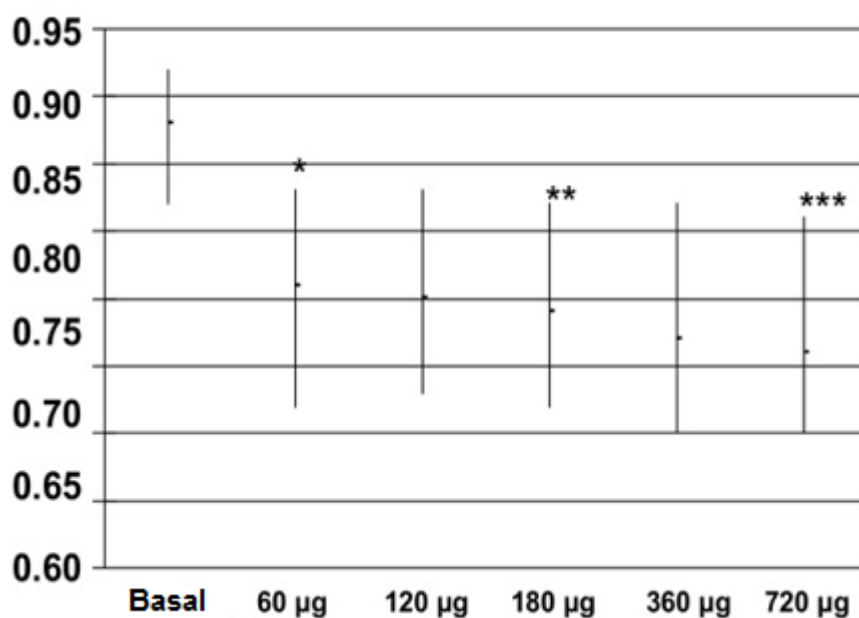


Figura 12. FFR en función de la dosis de adenosina IC administrada. Modificada de Luca⁽⁷⁶⁾

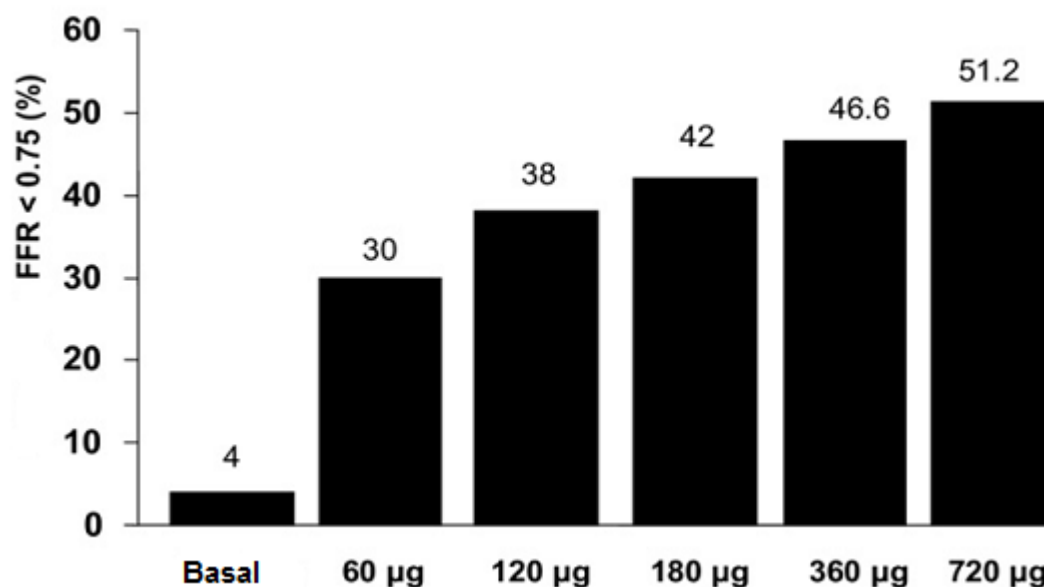


Figura 13. Porcentaje acumulado de FFR<0,75 en función de la dosis de adenosina IC administrada. Modificada De Luca⁽⁷⁶⁾

El único fallo de este estudio es no haber comparado esas dosis crecientes tan altas de adenosina IC con la adenosina IV.

Los autores han concluido que aumentando la dosis de adenosina IC hasta 720mcg se incrementa la sensibilidad del FFR para la detección de estenosis coronarias funcionalmente significativas.

1.4.3.5 Estudios con infusión continua de adenosina IC

La técnica de administración del bolo IC de adenosina tiene crucial importancia y determina al final el valor del FFR: hay que tener la coronaria bien canulada para inyectar la adenosina intracoronaria seguida de un flush de salino, posteriormente retirando suavemente hacia atrás el catéter guía para evitar el “damping” de la presión aórtica que sobreestima el FFR. Si no se canula correctamente la coronaria parte de la adenosina pasa a la luz aórtica con la consiguiente hiperemia submáxima: la sobrestimación del FFR y la infraestimación de la severidad de la estenosis. Para solucionar

este problema Yoon et al⁽⁷⁷⁾ han realizado un estudio comparando la infusión continua intracoronaria de 60 a 360 mcg/min de adenosina vía un microcatéter progreat (terumo) y la administración de adenosina IV a 140mcg/kg/min. Se comprobó que la dosis de infusión de 240 a 360mcg/min era más efectiva para inducir hiperemia máxima que la adenosina IV. Este método es más agresivo que la técnica estándar de administración de adenosina intracoronaria y no creemos que se generalice su uso.

Koo y colaboradores⁽⁷⁸⁾ han realizado un estudio en dos fases: la primera en 30 pacientes con estenosis intermedias se compara la infusión continua intracoronaria de tres dosis de adenosina 180, 240, 300mcg/min previamente se implantó un marcapasos provisional a todos los pacientes. En la segunda fase evaluaron en 20 pacientes la inducción de hiperemia con bolos de 40 y 80 mcg de adenosina IC, la infusión continua intracoronaria a 240 mcg /min y la adenosina IV a dosis estándar 140 mcg/kg/min. Los resultados han demostrado que en la fase I del estudio no hay diferencias significativas entre las tres dosis de adenosina de infusión continua de adenosina ($p=0,06$). En la fase II, el FFR con adenosina IC en bolo era significativamente más alto ($0,83\pm0,06$) que el FFR con adenosina IV ($0,79\pm0,07$) y adenosina con infusión continua intracoronaria ($0,78\pm0,09$ $P<0,01$). Otro dato a considerar es que en 9 pacientes con FFR en la zona gris 0,75-0,80 con bolos de 40 y 80 mcg de adenosina tuvieron un FFR $<0,75$ con la infusión continua de adenosina IC a 240mcg/min. La incidencia de bloqueos auriculoventriculares fue del 10% con la dosis de 300mcg/min de adenosina en infusión continua pero la dosis de 240 mcg/kg/min parece más segura en ese sentido. La tendencia a la hipotensión ha sido menos

marcada con la adenosina IC en infusión continua que con la adenosina IV. Como conclusión la adenosina IC en infusión continua parece un método seguro y efectivo para la inducción de hiperemia en la determinación del FFR.

1.4.3.6. Estudios comparativos con adenosina IC vs. adenosina IV para inducir hiperemia máxima

En la tabla siguiente están recogidos los estudios comparativos más relevantes con adenosina IC e IV.

| Estudio | Nº de pacientes (lesiones) | Dosis de adenosina | | FFR medio | | Valor P |
|-------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|-----------|-----------|------------------------------|
| | | IV (mcg/kg/min) | IC (mcg) | IV | IC | |
| Jeremías(2000) | 53(61) | 140 | 15-20(CD) 18-24(CI) | 0,78±0,15 | 0,79±0,15 | NS |
| De Bruyne (2003) | 21(21) | 140 | 40 | 0,61±0,19 | 0,62±0,19 | NS |
| Casella (2004) | 50(50) | 140 | 60,90,120 y 150 | SD | SD | <0,05(>0,05 para 150mcg IC) |
| Koo(2005) | 20(20) | 140 | 40(CD) 80(CI) | 0,78±0,09 | 0,83±0,06 | NS |
| Yoon (2009) | 43(44) | 140 | 36-60(CD) 48-80(CI) | 0,77±0,10 | 0,80±0,08 | <0,05 |
| Leone(2012) | 45(50) | 140 | 60 | 0,87±0,07 | 0,88±0,07 | <0,001 |
| Seo(2012) | 68(68) | 140 | 40(CD) 80(CI) | 0,81±0,10 | 0,80±0,10 | NS |
| López Palop(2013) | 102(108) | 140 | 60,180,300 y 600 | SD | SD | 0,001 (>0,05 dosis >180 mcg) |
| Cubero (2012) | 44(54) | 140 | 50,150,300,500 | 0,86±0,06 | 0,84±0,06 | P<0,05 |

Abreviaturas: SD: sin datos, FFR reserva fraccional de flujo ,CD coronaria derecha CI coronaria Izquierda,NS no significativa

Tabla 4. Estudios con adenosina intravenosa versus adenosina intracoronaria para inducir hiperemia máxima (modificada de Van de Hoef⁽⁷⁹⁾)

En un estudio inicial de Jeremías⁽⁸⁰⁾ con dosis bajas de adenosina IC 15-20mcg en la coronaria derecha y 18-24 mcg en la coronaria izquierda comparándose con 140mcg/kg/min de adenosina intravenosa en 60 lesiones se objetivó una buena correlación entre adenosina IC e IV

($r=0,978$ $p < 0,001$) pero en 5 lesiones (el 8,3% de las mediciones) una hiperemia inadecuada con la adenosina IC a estas dosis. El FFR con adenosina intracoronaria ha sido superior en 0,05 al FFR con adenosina IV sugiriendo una respuesta hiperémica subóptima en el grupo de adenosina IC lo cual va a sobreestimar el FFR y subestima la severidad de la estenosis. Esta diferencia tiene relevancia clínica cuando el FFR con adenosina intracoronaria está en torno a 0,80.

Posteriormente Casella et al⁽⁸¹⁾ compararon dosis crecientes de adenosina IC (60, 90, 120 y 150mcg) con una infusión estándar de adenosina IV a 140mcg/kg/min en 50 pacientes con 50 estenosis intermedias. La dosis de adenosina IV y la dosis de 150mcg de adenosina IC obtuvieron valores de FFR menores que el resto de dosis de adenosina IC ($p < 0,05$), no hubo diferencia significativa ($p > 0,05$) entre FFR media con adenosina IV e 150mcg de adenosina IC. El porcentaje de estenosis con FFR inferior a 0,75 era mayor con la pauta de adenosina IV (46%). Con la dosis de 60 mcg de adenosina IC sólo 32 % de las estenosis tuvieron un FFR inferior a 0,75, con dosis mayores incrementaron el porcentaje: 40%, 41%, 41% para 90, 120 y 150mcg de adenosina IC respectivamente.

Otro resultado interesante es que 5 pacientes (10%) con FFR $> 0,75$ y 3 pacientes (6%) con FFR $> 0,80$ que han recibido 60mcg de adenosina IC han obtenido un FFR $< 0,75$ con adenosina IV. La diferencia media absoluta entre FFR IC y FFR IV disminuyó con dosis crecientes de adenosina IC siendo sólo no significativa con la dosis de 150mcg de adenosina IC.

Los autores concluyeron que la administración de 140 mcg/kg/min de adenosina IV produce una mayor hiperemia que la vía intracoronaria en la mayoría de los pacientes y que la vía intravenosa debería ser el método de elección para inducir hiperemia para la determinación de FFR.

En otro estudio reciente del 2013 López Palop⁽⁸²⁾ y colaboradores se evaluaron con FFR 108 lesiones intermedias con dosis crecientes de adenosina IC (60, 180, 300 y 600mcg) comparándolas con dosis estándar de 140 mcg/kg/min de adenosina IV y 140 mcg/kg/min más bolo de 120 mcg de adenosina IC. La dosis de 60 mcg se asoció con un FFR mayor en comparación con la adenosina IV con una diferencia significativa ($0,02 \pm 0,03$ $p=0,001$). Las dosis de adenosina IC de 300mcg y 600mcg se asociaron con un FFR menor que la dosis habitual de adenosina IV. La dosis de 600mcg de adenosina IC consiguió un porcentaje significativamente mayor de FFR $<0,80$ comparando con la infusión de 140mcg/kg/min (37,6% versus 31,5%; $p<0,05$) y con la dosis de 200mcg/kg/min (37,6% versus 32,4%; $p<0,05$).

Los autores concluyen que una dosis superior a 300 mcg de adenosina IC puede ser igual o superior a la infusión de adenosina IV para inducir hiperemia máxima para la determinación del FFR.

En esta misma línea Cubero et al⁽⁸³⁾ han comparado dosis crecientes de adenosina IC (50, 150, 300 y 500mcg) con una infusión de adenosina IV a 140mcg/kg/min en 44 pacientes (54 lesiones). Se encontró que los valores de FFR se reducían con el incremento de las dosis de 50, 150 y 300 mcg de adenosina de forma significativa. No había diferencias entre las dosis de

300mcg y 500mcg de adenosina IC. Hubo una diferencia significativa entre el FFR con adenosina IV y 300mcg de adenosina IC ($0,86 \pm 0,06$ versus $0,84 \pm 0,06$; $p=0,01$). Se obtuvo un 11, 1% de falsos negativos con la dosis de 50mcg de adenosina IC. Como era de esperar se objetivó una alta incidencia de BAV con el incremento de dosis de adenosina IC: 50mcg (0%), 150 mcg (9,3%) ,300mcg (20,4%) y 500 mcg (29,6%).

Como conclusión se ha afirmado que la dosis de 300mcg de adenosina IC produce una hiperemia más pronunciada que la adenosina IV.

Otro estudio dirigido por Leone et al⁽⁸⁴⁾ The Nasci (Nitroprusiato IC versus Adenosina IV versus Adenosina IC) han incluido 50 estenosis intermedias del 50-70% con dosis crecientes de adenosina IC 60mcg, 300mcg, 600mcg y nitroprusiato 0,6mcg/kg comparados con adenosina IV a 140mcg/kg/min durante 60 segundos. Los resultados han demostrado que las dosis habituales son insuficientes para inducir hiperemia máxima y sólo la dosis de 600mcg era no inferior a la adenosina IV. Se tomó como referencia el punto de corte de FFR de 0,80 como el estudio FAME I. Lo interesante es que la adenosina IV ha identificado 10 pacientes con FFR inferior o igual a 0,80 y no todos esos pacientes han sido correctamente diagnosticados con adenosina IC sólo 5 pacientes con 60mcg , 6 pacientes con 300mcg y 7 pacientes con 600mcg de adenosina IC. De esos 3 pacientes dos tenían FFR 0,81 y 0,83 y uno BAV completo con 300 mcg de adenosina IC por lo que no se pudo administrar los 600mcg IC. Estos resultados reflejan que la adenosina IC a pesar de dosis altísimas no discrimina correctamente los casos con FFR entre 0,81-0,83 por lo cual la alternativa en esas situaciones es la adenosina IV. Según el autor parece

recomendable si tenemos valores de FFR entorno a la zona gris con adenosina IC recurrir a la adenosina IV. Además dosis altas de adenosina IC son mal toleradas, el 27% y 23% de los pacientes con adenosina IC de 300mcg y 600mcg respectivamente desarrollaron BAV completo transitorio de más de 5 segundos siendo esta situación muy desagradable para el paciente. En cuanto al nitroprusiato a dosis de 0,6mcg/Kg, la dosis de 50mcg tenía valores de FFR superiores a la adenosina IV, hacen falta dosis más altas de nitroprusiato para inducir hiperemia máxima pero con el inconveniente de provocar hipotensión excesiva mal tolerada por el paciente. Se deja el nitroprusiato como alternativa a la adenosina cuando está contraindicada.

1.4.4. Protocolos de inducción de hiperemia para la determinación de FFR en las guías de práctica clínica

En las guías de revascularización coronaria de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el 2014 no se hace mención específica a los protocolos de inducción de hiperemia para el FFR.

En 2006 Morton y Kern⁽⁸⁵⁾ publicó una revisión muy completa de las guías de la Sociedad Americana de Cardiología (AHA) en Circulation sobre la valoración fisiológica de la enfermedad coronaria en el laboratorio de Hemodinámica donde hace referencia a la inducción de hiperemia con adenosina intracoronaria (30-60mcg para la coronaria izquierda y 20-30mcg para la coronaria derecha). Comenta que la hiperemia con adenosina intracoronaria es submáxima en algunos pacientes. Posteriormente menciona la eficacia de la hiperemia con adenosina intravenosa a

140mcg/kg/min siendo esta última equivalente a la hiperemia producida por la papaverina intracoronaria para la determinación del FFR.

En 2012 se publicó un artículo por parte de Vranckx et al⁽⁴⁴⁾ sobre recomendaciones para la realización de las mediciones de FFR sobre todo para el campo de la investigación y ensayos clínicos donde recomiendan administrar adenosina a dosis de 140mcg/kg/min por vía intravenosa durante al menos dos minutos para determinar el FFR.

En 2014 Lotfi et al⁽⁸⁶⁾ publicaron un documento de consenso para el uso de FFR por parte de la SCAI (Society of Cardiovascular Angiography and Interventions) haciendo mención a que la hiperemia se puede inducir por vía intravenosa o intracoronaria sin precisar la dosis óptima, recomendando la vía intracoronaria en caso de enfermedad obstructiva de la vía aérea y mencionando el nitroprusiato, dobutamina y regadenoson como agentes vasodilatadores alternativos.

1.4.5. Nuevos índices: iFR y Pd/Pa basal

Se ha constatado que el uso de la guía de presión se mantiene en niveles bajos debido a varios factores : alto coste , largo tiempo del procedimiento, la dificultad para inducir hiperemia máxima, la falta de dosis óptima para la administración de adenosina IC y los posibles efectos secundarios de la adenosina IV (bradiarritmias, dolor torácico , disnea y broncoespasmo). Recientemente han surgido dos índices para estudiar funcionalmente lesiones intermedias coronarias sin necesidad de administrar fármacos para inducir hiperemia que son el cociente de presiones en el intervalo diastólico libre de ondas o iFR en inglés(instantaneous wave free ratio) y el cociente de presiones Pd/Pa basal con el propósito de generalizar más el uso de la guía de presión.

IFR no precisa de la administración de adenosina para evaluar si la estenosis coronaria es funcionalmente significativa, se basa en el cálculo del cociente presión coronaria distal y proximal a la estenosis durante el periodo libre de onda del ciclo cardiaco que está localizado en diástole donde la resistencia microvascular es constante y mínima de forma natural. Este periodo comienza un 25% tras la aparición de la onda dicrota que marca el inicio de la diástole y termina 5ms antes de terminar la diástole por lo que comprende el 75% de la diástole.

Se ha publicado el estudio ADVISE por Sen et al⁽⁸⁷⁾ donde se valora si la iFR es equiparable al FFR y en un segundo tiempo si la resistencia durante el periodo libre de onda es similar a la reducción de resistencia producida por adenosina.

Se han estudiado 157 estenosis, en 39 estenosis se ha medido la resistencia durante el periodo libre de onda siendo similar a la resistencia obtenida durante la hiperemia con adenosina. En 118 estenosis se ha comparado iFR con FFR obteniendo una alta correlación con FFR $r = 0,9$ $p < 0,001$ con una alta sensibilidad 85%, especificidad 91 %, valor predictivo positivo 91 % y negativo 85%. El punto de corte para iFR se establece en 0,83 .La alta correlación se da en valores extremos siendo menor en valores de FFR entre 0,6 y 0,9 de alta relevancia clínica. Otro estudio el CLARIFY⁽⁸⁸⁾ donde se intenta mejorar la fiabilidad diagnóstica del iFR midiéndolo en hiperemia con adenosina IV e IC surgiendo un nuevo índice llamado iFRa que no mejora la fiabilidad diagnóstica del iFR.

Pero Pils et al⁽⁸⁹⁾ en una réplica al estudio Advise ha presentado un registro con 1129 pacientes donde ha demostrado que la resistencia en reposo en diástole no es equivalente a la resistencia obtenida durante máxima hiperemia siendo esta primera 2,5 veces superior. Por lo que concluye que el principio en que se basa el iFR no es correcto y que la iFR da una estimación errónea de la FFR.

En la misma línea Berry et al⁽⁹⁰⁾ en el estudio VERIFY concluye que la iFR se correlaciona débilmente con FFR siendo no independiente de hiperemia y su precisión diagnóstica es similar al índice Pd /Pa basal. No debe recomendarse para tomar decisiones clínicas.

Para intentar disminuir el porcentaje de no concordancia entre iFR y FFR que es más frecuente en valores intermedios de iFR y FFR, se recurre a la estrategia híbrida es decir utilizar adenosina. Según Pretaco et al⁽⁹¹⁾ en el estudio “ADVISE in practice” donde se utilizó para inducción de hiperemia adenosina por vía central en el 39 % de los casos y adenosina intracoronaria con una dosis media de 60 mcg en el resto de 61 % de los casos en 392 estenosis en 313 pacientes ,se obtuvo para un punto de corte de FFR de 0,80 le corresponde un iFR de 0,90 con una concordancia del 80%,para el punto de corte de 0,75 le corresponde un iFR de 0,85 con una concordancia del 88%,mientras para un FFR entre 0,75 –0,80 le corresponde iFR 0,93 con una concordancia del 93%.

Con esos datos se recomienda realizar primero iFR si se encuentra por debajo de 0,86 se trata la estenosis y por encima de 0,93 se decide no tratarla . Si el iFR está entre 0,86 y 0,93 se realiza FFR con adenosina si este está debajo de 0,80 se trata la estenosis y se es mayor de 0,80 no se realiza la angioplastia .Con esta estrategia hay un 61% de pacientes en los que no es necesario el uso de adenosina y un 94% de concordancia con la FFR. Con este algoritmo la posibilidad de obtener un iFR <0,86 con un FFR >0,80 es del 1,7% mientras tener un iFR>0,93 con un FFR>0,75 es sólo del 1%.

Recientemente publicado en el JACC del año 2014 el estudio RESOLVE⁽⁹²⁾ donde se realiza un análisis de iFR, Pd/Pa en reposo y FFR en 1593 lesiones .Los resultados obtenidos indican una fiabilidad diagnóstica del iFR para predecir FFR <0,80 del 80% que es inferior al 90% del estudio ADVISE.

Con todos estos estudios podemos concluir que la fiabilidad diagnóstica del iFR para detectar lesiones con FFR <0,80 está en torno al 80% y nos sirve de ayuda para revascularizar lesiones intermedias sin necesidad de administrar adenosina. Sin embargo la estrategia híbrida parece la mejor opción en la toma de decisión con iFR como se ha confirmado recientemente en el estudio ADVISE II⁽⁹³⁾ publicado en el JACC de este año donde en el 65% de los pacientes se evitó la administración de vasodilatadores con la estrategia híbrida. Pero se eliminaría parcialmente la ventaja de evitar el uso de adenosina en cuanto no habrá tanto ahorro en tiempo y costes.

- ***Pd/Pa basal***

En cuanto al índice Pd/Pa basal se obtiene en reposo sin hiperemia para detectar lesiones isquémicas. En un estudio reciente del 2012 publicado por Kim et al⁽⁹⁴⁾ donde se encuentra una aceptable correlación entre FFR y Pd/Pa basal $r=0,74$, un Pd/Pa basal $>0,95$ tiene una sensibilidad $>97\%$ y un valor predictivo negativo $>98\%$ mientras Pd/Pa basal $<0,88$ tiene una especificidad $>98\%$ y un valor predictivo positivo $>90\%$. Este índice puede tener utilidad en la práctica clínica al no precisar una inducción de hiperemia pero se ve muy alterado por artefactos como ruido o drift. En conclusión su poder para detectar estenosis que producen isquemia es bastante inferior a iFR y FFR.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En base a todo lo expuesto anteriormente nos resultan evidentes los siguientes puntos:

- La inducción de hiperemia es un requisito necesario para determinar la reserva fraccional de flujo (FFR).
- El uso de adenosina intravenosa por una vía central ha sido validado como el método estándar para inducir hiperemia global.
- La mayoría de los estudios de validación de la FFR, los estudios pioneros de Pijls⁴⁵ y el estudio Fame⁵⁶ se realizaron con adenosina intravenosa por una vía central.

2.1 SITUACIÓN ACTUAL DE LA GUÍA DE PRESIÓN EN ESPAÑA

Según los datos del registro de actividad de sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de cardiología del año 2014 el número de procedimientos con guía de presión es de 4614(figura14) mientras el número de angioplastias realizadas durante ese mismo periodo es de 67611 siendo el porcentaje guías de presión/angioplastias del 6,82%.

Este dato nos da una idea de la baja penetración de la guía de presión en nuestro país. Otro punto importante es el incremento progresivo de los procedimientos por vía radial en España, en el año 2014 el 70% de los procedimientos intervencionistas se hicieron por vía radial. Uno de los factores que puede explicar el número reducido de procedimientos con guía de presión es la incomodidad para inducir hiperemia por vía central sobretodo cuando se utiliza el acceso radial y se intenta evitar cualquier acceso femoral. Canular una vía central y preparar la infusión de adenosina

intravenosa alargan el tiempo del procedimiento por lo cual muchos cardiólogos intervencionistas prefieren utilizar otros métodos de diagnóstico intracoronario mientras otros usan una vía periférica para inducir hiperemia generando dudas sobre la fiabilidad de este método para la inducción de una hiperemia máxima. Para buscar una solución a este problema, vamos a explorar en nuestro trabajo el uso de una nueva técnica de administración de adenosina intravenosa a través una vía periférica convirtiéndola en acceso central para evitar la canulación de una vía central y simplificar el procedimiento de inducción de hiperemia.

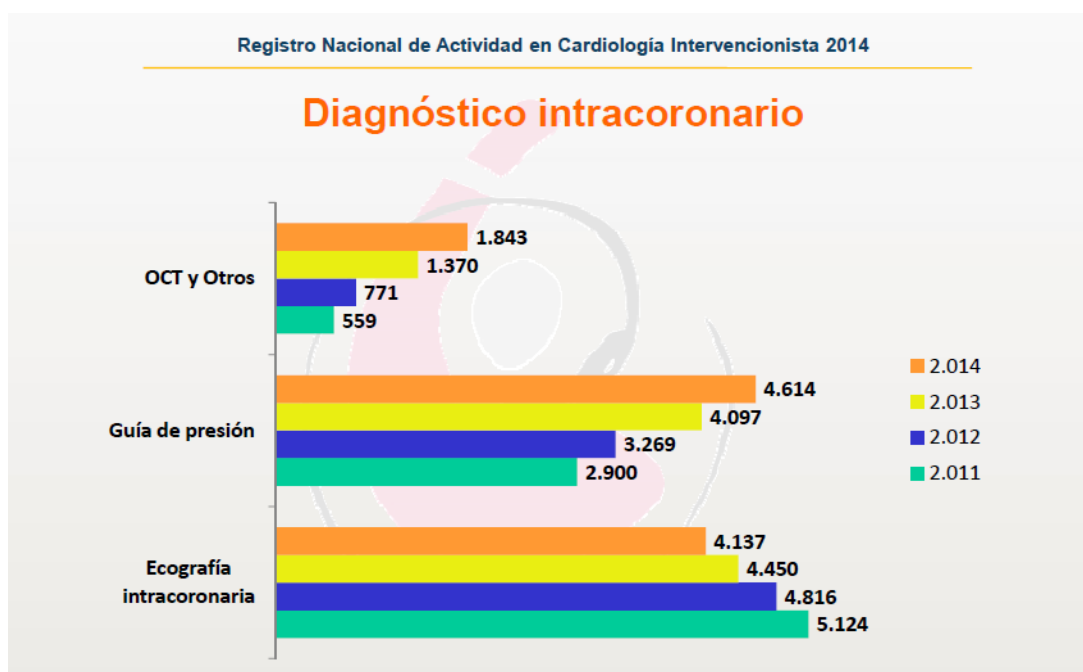


Figura 14. Métodos de diagnóstico intracoronario en España del 2011-2014

2.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA INDUCCIÓN DE HIPEREMIA CON ADENOSINA IV E IC

El uso de adenosina intravenosa por una vía central ha sido validado como el método estándar para determinar el FFR al inducir una hiperemia global pero tiene varios inconvenientes: la canulación de una vía venosa central, la preparación de la infusión con el consiguiente incremento del tiempo de procedimiento, los efectos secundarios (disnea, dolor torácico) y el coste (se precisan varios viales de adenosina).

En la práctica diaria muchos cardiólogos utilizan bolos de adenosina intracoronaria para inducir una hiperemia selectiva y determinar la reserva fraccional de flujo (FFR) al ser más fácil de administrar, barata y tiene escasos efectos secundarios. Como hemos expuesto anteriormente hay pocos estudios que validan esta forma de inducción de hiperemia coronaria.

Sabemos actualmente que la adenosina intracoronaria también tiene algunas desventajas:

- No induce una hiperemia máxima con las dosis de adenosina recomendadas por los estudios de validación de FFR, por ejemplo en el estudio de Jeremías et al⁽⁸⁰⁾, en el 8,3% de las lesiones estudiadas el FFR con adenosina intracoronaria ha sido superior en 0,05 al FFR con adenosina IV sugiriendo una respuesta hiperémica subóptima en ese grupo de pacientes por lo cual se va a obtener valores altos de

FFR infraestimando así la severidad la estenosis. Esta diferencia tiene relevancia clínica cuando el FFR con adenosina intracoronaria está en la zona gris entorno a 0,80.

En el estudio de Casella et al⁽⁸¹⁾ en un 10% de las estenosis no se ha podido provocar una hiperemia coronaria máxima con las dosis de 60 mcg adenosina intracoronaria. Sólo la dosis de 150 mcg de adenosina ha sido capaz de inducir hiperemia máxima.

En otro estudio Murtagh et al⁽⁷³⁾ han demostrado que es necesario incrementar la dosis de adenosina intracoronaria de 12 a 40 mcg para inducir hiperemia coronaria máxima.

En la misma línea, López Palop et al⁽⁷⁴⁾ precisaron dosis de adenosina intracoronaria superiores a 180mcg llegando a más de 300mcg para inducir hiperemia máxima.

- La dosis óptima de adenosina intracoronaria que es segura y produce la máxima hiperemia coronaria no está establecida.
- La técnica de administración del bolo intracoronario de adenosina tiene crucial importancia y determina al final el valor de la FFR.
- La adenosina intracoronaria no clasifica de forma correcta las estenosis como funcionalmente significativas cuando el FFR se encuentra dentro de la zona gris como ha sido demostrado en los estudios DeBruyne⁽⁶³⁾, Leone⁽⁸⁴⁾ y Koo⁽⁷⁸⁾.

2.3. DISCREPANCIAS EN CUANTO AL GRADO DE

HIPEREMIA

Si bien varios estudios Jeremías et al⁽⁸⁰⁾ Casella et al⁽⁸¹⁾ Koo et al⁽⁷⁸⁾ Leone et al⁽⁸⁴⁾ han demostrado la superioridad de la administración de adenosina intravenosa (hiperemia global) sobre la adenosina intracoronario (hiperemia selectiva) para inducir hiperemia máxima, hay otros estudios (De Bruyne et al⁽⁶³⁾, Seo et al⁽⁷⁰⁾ que han determinado un grado hiperemia equivalente entre las dos vías de administración de adenosina.

Existen otros autores Murtagh et al⁽⁷³⁾, López Palop et al⁽⁸²⁾, Cubero et al⁽⁸³⁾ Casella et al⁽⁸¹⁾ y Leone et al⁽⁸⁴⁾ que han sugerido que un incremento de la dosis de adenosina intracoronaria podría proporcionar valores de FFR similares o incluso inferiores a los obtenidos con la administración intravenosa pero esto no ha sido validado con tests no invasivos.

2.4. CAUSAS SUBYACENTES A LA DISCREPANCIA ENTRE

LOS DOS MÉTODOS DE INDUCCIÓN DE HIPEREMIA.

Desde este punto de vista, no se han realizado estudios que investiguen cuales son las causas subyacentes a la discrepancia entre ambos modos de administración de adenosina. Nos llama poderosamente la atención que no se haya indagado en la discrepancia entre las dos vías de administración, no sólo la cantidad del fármaco administrado parecer influir en dicha discrepancia pero sospechamos que hay otros factores de la fisiología coronaria que pueden tener una influencia decisiva.

Podría aducirse que los siguientes factores pueden jugar un papel en dicha discrepancia:

- Diferencias en la extensión de la hiperemia miocárdica obtenida con ambos métodos: siendo una hiperemia más selectiva con adenosina intracoronaria mientras la hiperemia es más global con la adenosina intravenosa favoreciendo una reducción del aporte colateral por lo tanto un valor de FFR más bajo.
- Orden de rama de bifurcación: el árbol coronario tiene una estructura ramificada la distribución del bolo de adenosina intracoronaria será heterogénea obteniendo una hiperemia submáxima.
- La severidad de la estenosis aumentando la resistencia dentro del árbol coronario podría favorecer la llegada de menor cantidad de adenosina al lecho distal con un impacto sobre el valor final del FFR.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis de trabajo va ser la siguiente:

La discrepancia entre los valores de FFR obtenidos con la administración de adenosina intracoronaria e intravenosa no está influenciada sólo por la dosis de administración sino por otros factores como el porcentaje de estenosis, el orden de rama de bifurcación y el flujo colateral.

IV. OBJETIVOS

1. Establecer si las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina intracoronaria causan el mismo grado de hiperemia que la dosis estándar de 140 mcg/ kg/ min de adenosina intravenosa (vía y dosis “gold standard”) para la determinación del FFR.
2. Evaluar los factores que influyen en la discrepancia entre la FFR con adenosina intracoronaria y la FFR con adenosina intravenosa.
3. Explorar el uso rutinario de la vía venosa periférica como acceso a una vía central para la administración de adenosina intravenosa, facilitando así la inducción de hiperemia global para los procedimientos de cardiología intervencionista por vía radial.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se aplican dos métodos de inducción de hiperemia coronaria máxima a los participantes para determinar la reserva fraccional de flujo conforme a la práctica clínica habitual de la sala de Hemodinámica. Se define hiperemia coronaria máxima como el valor más bajo de FFR medido con los dos métodos.

La población del estudio está integrada por un grupo de pacientes sometidos a coronariografía durante el periodo 2011-2014 en el Hospital General Universitario de Albacete que presentan una estenosis coronaria intermedia (QCA 40-70%) susceptible de valoración funcional invasiva con FFR para decidir si está indicado su revascularización percutánea.

5.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- Edad superior a 18 años
- Presencia de una estenosis coronaria intermedia (40-70% por angiografía QCA: quantitative coronary angiography)
- Consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

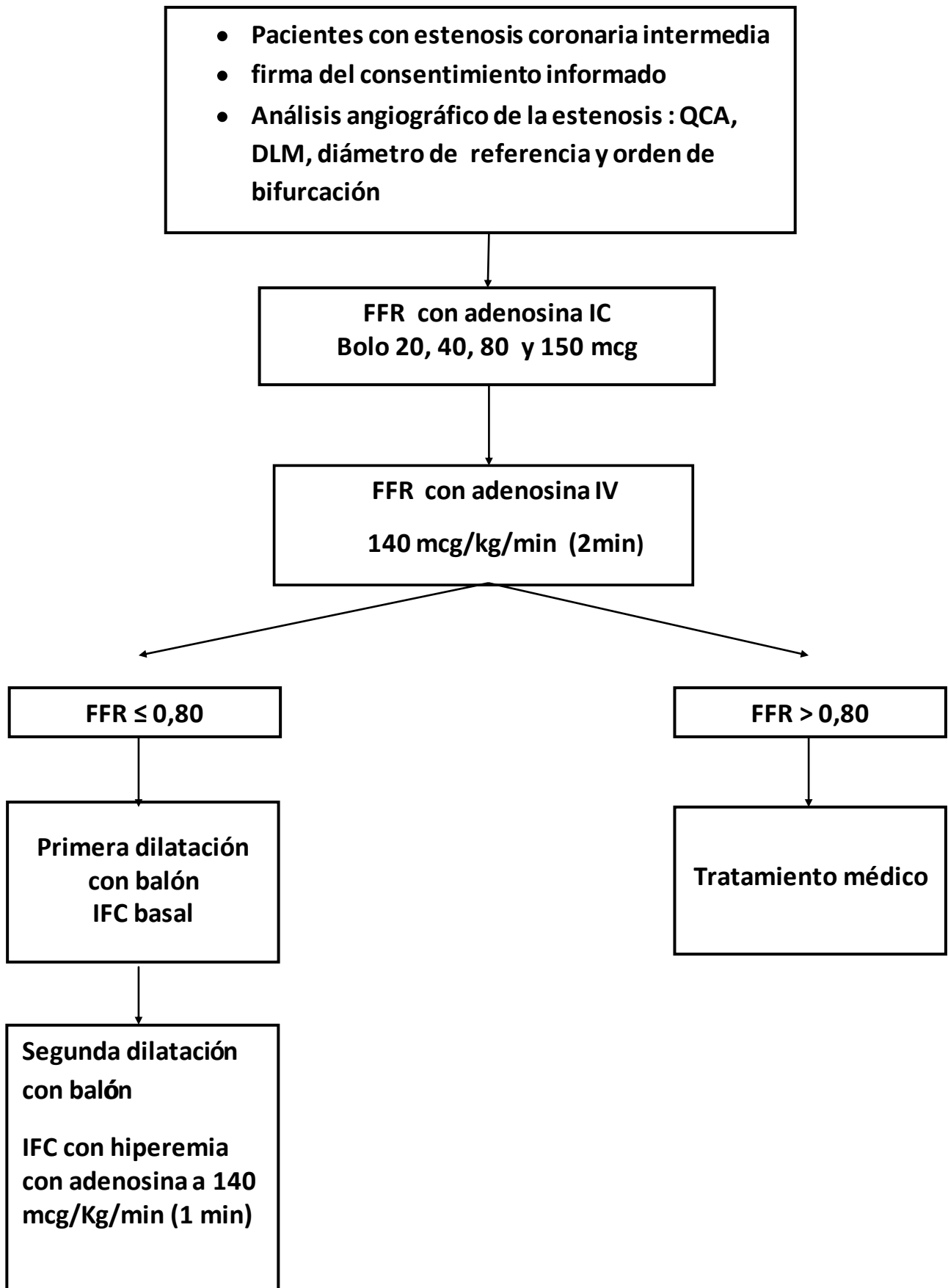
- Presencia de un Síndrome Coronario Agudo de < 5 días (al presentar alteración de la microcirculación)
- Contraindicaciones para adenosina: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia (FC < 50 l.p.m.)
- Estenosis secuenciales en el vaso coronario objeto del estudio

5.3. SELECCIÓN DE LAS DOSIS DE ADENOSINA IC

Para nuestro estudio comparativo entre adenosina IC e IV para inducción de hiperemia en la determinación de FFR, se han seleccionado las dosis de adenosina IC de 20mcg (dosis recomendada por Jeremías et al⁽⁸⁰⁾ y por varios estudios de validación de FFR) y las de 40 y 80 mcg según el protocolo de inducción de hiperemia de las guías americanas (Kern et al⁽⁸⁵⁾ Vranka et al⁽⁴⁴⁾) y las recomendaciones de Pijls⁽⁵⁴⁾.

Dos autores Casella⁽⁸¹⁾ y Rioufol⁽⁷⁵⁾ han demostrado que la dosis de adenosina 150 mcg induce una hiperemia equivalente a la adenosina por vía intravenosa por lo cual hemos considerado oportuno introducir esa dosis en nuestro protocolo de inducción de hiperemia.

5.4. DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO



5.5. ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA

La angiografía coronaria cuantitativa se realizó con un programa digital validado de detección de bordes (CAAS II 4.1 para Windows, Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Bajos). El catéter guía calibrado fue utilizado para calcular el diámetro de referencia y el diámetro luminal mínimo, así como el porcentaje de estenosis (cociente entre ambos).

5.6. TÉCNICA PARA EL CÁLCULO DE FFR Y NUEVO MÉTODO PARA INDUCCIÓN DE HIPEREMIA POR VIA CENTRAL

Para la técnica de medición de FFR se ha seguido las recomendaciones elaboradas por un comité de expertos⁽⁸⁶⁾.

La guía de presión tiene un calibre de 0.014 pulgadas, lleva incorporado un transductor de presión a tres centímetros de la punta justo en la unión del segmento flexible radiopaco con el cuerpo, lo que nos permite localizarlo a la hora de ecualizar las presiones y cruzar lesión que se quiere valorar.



Figura 15. Material necesario en sala de hemodinámica para determinar FFR

La guía de presión utilizada en nuestro estudio fue la PressureWire Aeris de RAD, la parte proximal de la guía está conectada a una consola para el análisis de la señal.

Se utilizó un catéter guía de 6F para canular la arteria coronaria. Se realizó una calibración tanto la guía de presión como la presión aórtica haciendo “0” en ambas presiones. Se administró por vía intravenosa 5000 U de heparina sódica. Posteriormente se administraron 200mcg de nitroglicerina intracoronaria para obtener una máxima vasodilatación de la arteria coronaria epicárdica.

La adenosina en formato de 3mg/ml está disponible en todas las salas de Hemodinámica .Las ampollas de adenosina son de 6mg/2ml, de una bolsa de 100cc de suero fisiológico, sacamos 2ml y metemos una ampolla de 6mg/2ml. Así tenemos una concentración de 60mcg /ml(figura16). Para nuestro estudio, se preparó la adenosina a administrar de forma intracoronaria con 1 ampolla de 2ml que lleva 6 mg de adenosina se añaden 4ml de suero salino así tenemos 6mg en 6ml ,se sacan 5mg de adenosina que se infunden en un suero salino 0,9% de 250ml obteniendo una dilución de 20mcg por ml. Para la preparación de la adenosina intravenosa , se cogió 15 viales de 2ml 6mg de adenosina que son en total 90mg en 30ml,se retiró 40ml de un suero salino 0,9% de 100ml se inyectan los 30ml 90mg de adenosina en los 60ml de salino restantes se obtiene así una dilución de 1mg/ml. Si disponemos de viales de 30mg/10ml se utiliza solo 3 viales para la dilución (figura 17). Se iniciará la infusión a 140mcg/kg/min dosis estándar recomendada por varios estudios de Pijls⁽⁴⁵⁾ y de Bruyne⁽⁶³⁾ .



Adenosina 6mg/2ml + 98cc de suero fisiológico se consigue una concentración de $60\mu\text{g}/\text{ml}$. Bolo de $300\mu\text{g} = 5\text{ ml}$. Bolo de $600\mu\text{g} = 10\text{ ml}$.

Figura 16 Vial de adenosina 6mg/2ml+ suero salino



Adenosina 30 mg/10 ml (x3) + 60cc de suero fisiológico se consigue una concentración de $1\text{ mg}/\text{ml}$ ($90\text{ mg}/90\text{ ml}$). Infusión $140\text{--}180\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$

Figura 17. Viales de adenosina 30mg/10ml+ suero salino

La dilución $90\text{mg}/90\text{ml}$ equivale a $1\text{mg}/\text{ml}$ o lo que es lo mismo $1000\text{mcg}/1\text{ml}$, $140\text{mcg}/\text{kg}/\text{min} = 8,4\text{cc}/\text{kg}/\text{hora}$.

En la tabla 5 se muestra la velocidad de infusión de la bomba para una infusión a 140-180 mcg/kg/min.

| A 140 mcg/kg/min | A 180 mcg/kg/min |
|-------------------------|-------------------------|
| 50kg= 420 cc/hora | 50kg= 540 cc/hora |
| 60kg= 504 cc/hora | 60kg= 650 cc/hora |
| 70kg= 588 cc/hora | 70kg= 760 cc/hora |
| 80kg= 672 cc/hora | 80kg= 860 cc/hora |
| 90kg= 756 cc/hora | 90kg= 970 cc/hora |
| 100kg= 840 cc/hora | 100kg=1080 cc/hora |

Tabla 5. Velocidad de infusión de adenosina IV.

Se introdujo la guía de presión a través de una llave en Y conectada al catéter, se realizó la ecualización de presiones en guía de presión y catéter una vez que se localiza el sensor a la altura de la punta del catéter guía. Un dato importante es la retirada del introductor de la guía de presión antes de proceder a la ecualización para evitar una reducción de la presión aórtica.

Se avanzó la guía de presión hasta cruzar la estenosis, se deja la parte radiopaca al menos 3 cm distalmente y se mide el gradiente de presión sin hiperemia.

Se inició la inducción de hiperemia máxima con bolos de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina intracoronaria canulando de forma selectiva la coronaria para que no haya escape de adenosina en la aorta seguido de la infusión de 10cc de suero salino ,se retiró suavemente el catéter guía para evitar el damping o la ventricularización de la presión aórtica y la consola nos calcula de forma automática el FFR.

A efectos de garantizar una hiperemia inducida con adenosina a nivel central, en los pacientes del estudio se canuló una vía periférica del antebrazo la vena basilíca o cefálica, se introdujo un introductor de 4F a través del cual se pasó un catéter JR4 4F sobre una guía de 0,025 hasta la aurícula derecha, se conectó el catéter a través de una alargadera a la bomba de adenosina previamente preparada y se inició la infusión a 140mcg /kg/min durante 2 minutos. Se consiguió de esta manera convertir una vía periférica en una vía central con mucha comodidad y sin riesgo de complicaciones obteniendo así el FFR IV.

Esta técnica innovadora para la administración de adenosina por vía intravenosa ha sido aplicada a nuestro conocimiento por primera vez en nuestro estudio.

Tiene una gran ventaja ya que evita la punción de una vena central femoral o yugular con las consiguientes complicaciones locales: hematomas o fístulas arteriovenosas y es compatible con los procedimientos por vía radial.

Tras las mediciones, en todos los procedimientos se efectuó una retirada lenta de la guía de presión hasta un segmento de la arteria coronaria principal a la zona estudiada para comprobar la correcta calibración de la guía. Se utilizó el FFR obtenido automáticamente por la consola de la guía de presión.

Se consideraron lesiones significativas las que presentaban un $FFR \leq 0,80$ estando indicado la realización de angioplastia coronaria, se determinó en estos pacientes la presión de oclusión (Pw). Tras pasar una guía BMW distal a la estenosis e inflando un balón de angioplastia de 2 x12mm se obtuvo la presión de oclusión basal y con adenosina. A partir de las mediciones se calculó el IFC (índice de flujo colateral) basal y con adenosina dividiendo la presión de oclusión por la presión aórtica así como el robo colateral: IFC basal dividido por IFC con hiperemia. Estos datos nos permitirán valorar la contribución de la circulación colateral a la discrepancia entre FFR intracoronario y FFR intravenoso.

5.7. DATOS CLÍNICOS

5.7.1 Datos demográficos

- Fecha de nacimiento
- Edad
- Sexo
- Número de historia
- Teléfono y dirección

5.7.2 Factores clásicos de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Dislipemia
- Hábitos tóxicos (tabaquismo: fumador , exfumador , no fumador)

5.7.3 Efectos secundarios de la adenosina

- Dolor torácico
- Disnea
- Rubefacción facial
- Bloqueo auriculoventricular

5.8. INDICACIÓN DE CORONARIOGRAFIA

1. Angina estable
2. Angina inestable
3. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
4. Síndrome coronario agudo con elevación del ST

(en caso de síndromes coronarios recientes se incluyó a pacientes en situación clínica estable con más de 5 días desde su inicio)

5. Disfunción ventricular izquierda
6. Taquicardia ventricular monomorfa no sostenida

5.9. PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ISQUEMIA

- a) Ergometría convencional
- b) SPECT cardíaco
- c) Ecocardiograma de estrés

5.10 FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

5.11. DATOS ANGIOGRÁFICOS

- Vaso afecto : TCI, DA, CX, CD y Diagonal.
- Flujo del vaso: grado TIMI (del inglés Thrombolysis in Myocardial Infarction): 0, I, II, III
- Porcentaje de estenosis medido por QCA
- Diámetro de referencia del vaso por QCA
- Diámetro luminal mínimo por QCA
- Orden de rama de bifurcación: Se refiere al número de bifurcaciones previas a la estenosis, si no hay ninguna bifurcación sería Orden de rama 1, si tenemos una bifurcación con un vaso de diámetro superior a 2,5 mm Orden de rama 2 y finalmente si tenemos dos bifurcaciones antes de la estenosis Orden de Rama 3.

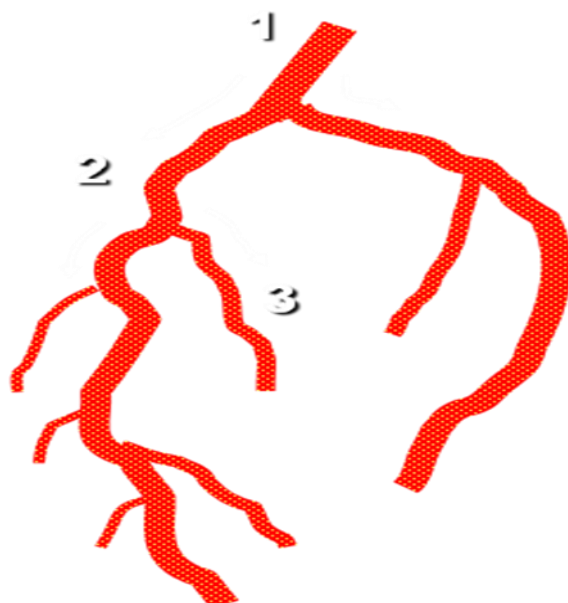


Figura 18 Número de Orden de rama

5.12. SEGUIMIENTO

Se realizó un seguimiento hasta marzo del 2015 mediante revisión de historia clínica y llamadas telefónicas a los 6 meses del alta, al año, a los dos y cuatro años. Se recogió mediante entrevista con el paciente o con la familia su situación clínica en cada momento y la presencia o no de eventos cardiovasculares hasta la fecha: mortalidad, recurrencia de la angina y la realización de nueva coronariografía con o sin revascularización. En caso de fallecimiento durante el seguimiento, se distinguió entre éxitus de causa cardiovascular o causa no cardiovascular.

5.13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (primer cuartil – tercer cuartil) atendiendo a la normalidad o no de su distribución, contrastada mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se expresan como recuento (porcentaje). Para encontrar diferencias entre las medias de dos variables continuas utilizamos el test de la t, pareado o no según el caso. Utilizaremos el test de Fisher exacto para comparar variables no cuantitativas. En caso de comparar más de dos medias, se utilizará ANOVA o el test de Kruskal-Wallis, si la distribución de las muestras no es normal o se dispone de pocos datos de cada una, seguidos del test post hoc de Tukey para comparar grupos dos a dos, teniendo en cuenta el problema de las comparaciones múltiples. Para comparar proporciones, se utiliza el test chi cuadrado de Pearson y el test chi cuadrado para tendencia en proporciones. La asociación entre variables cuantitativas se mide con el coeficiente de correlación de Pearson (r) si se trata de variables de intervalo o de Spearman (ρ), si son ordinales. Se valoró el grado de acuerdo entre el FFR medido con las diferentes dosis de adenosina IC y la adenosina IV mediante gráficos de Bland Altman. Las kappas de Cohen y de Fleiss evalúan el acuerdo en cuanto a clasificación de las estenosis para dos o varias medidas. El análisis estadístico se realizó mediante el programa R. Se consideró un resultado estadísticamente significativo si $p < 0.05$.

5.14. ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio, se seguirán las normas de buena práctica clínica (BPC) en lo aplicable a estudios epidemiológicos mediante las cuales se asegura que el diseño, realización y comunicación de los datos son fiables y que se protegen los derechos e integridad de los sujetos participantes manteniéndose la confidencialidad de sus datos, se realizará con arreglo a las directivas de la UE, la Declaración de Helsinki y las normativas locales.

5.15. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de ser incluido en el estudio, el paciente o representante legal debe haber sido correctamente informado de la naturaleza, alcance y motivo del estudio en un lenguaje entendible para él. Debe además firmar el consentimiento informado adjunto en el ANEXO .

5.16. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Se tomaron las medidas oportunas para proteger los datos de los pacientes y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Únicamente el investigador tendrá acceso a los datos de los pacientes en aras de preservar su confidencialidad.

La confidencialidad de la información será mantenida en la medida de lo permitido por las leyes aplicables. En cualquier caso, se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

VI. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron en el estudio un total de 31 pacientes estudiados en el Hospital General de Albacete, cuyos datos demográficos se recogen en la Tabla 6. La población del estudio es, globalmente, representativa de los pacientes con cardiopatía isquémica estudiados de forma invasiva en nuestro medio, con un predominio de varones (29), una edad media de 69 ± 9 años, y la presencia de uno o más factores de riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes fueron remitidos para realización de coronariografía por una clínica de angina estable o por hallazgos sugestivos de cardiopatía isquémica en pruebas no invasivas.

El estudio con guía de presión se realizó satisfactoriamente y sin complicaciones en todos los pacientes estudiados. Únicamente cabe reseñar el desarrollo de un BAV completo transitorio con 80mcg de adenosina IC que imposibilitó la administración de 150 mcg de adenosina IC en un paciente.

En 9 pacientes el valor de FFR obtenido con adenosina intravenosa fue ≤ 0.80 . En todos los casos se realizó revascularización percutánea. En estos pacientes se realizó satisfactoriamente la medición de la presión de oclusión coronaria (P_w) de acuerdo al diseño del estudio.

| | |
|---|-----------|
| Edad (años) | 69 ± 9 |
| Sexo (hombres) | 29 (93%) |
| Factores de riesgo | |
| HTA | 27 (82%) |
| Dislipemia | 16 (48%) |
| Tabaquismo | 19 (58%) |
| Diabetes | 17 (53%) |
| Indicación de coronariografía | |
| Angina estable | 14(45%) |
| Angina inestable | 9 (29%) |
| SCASEST | 4(12,9%) |
| SCACEST | 1 (3,2%) |
| Disfunción VI | 2 (6,45%) |
| TVMNS | 1 (3,2%) |
| Pruebas de detección de isquemia | |
| | 6 (19,3%) |

Tabla 6. Datos clínicos y demográficos de la población del estudio

6.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DE LAS ESTENOSIS

La tabla 7 muestra las características anatómicas y angiográficas de las 33 estenosis estudiadas. Se observó un predominio de la localización en la rama descendente anterior (61%). La angiografía cuantitativa confirmó el carácter de estenosis intermedia atribuido a las mismas en la valoración visual: el porcentaje medio de estenosis fue del 56%±8. Desde el punto de vista del orden de rama

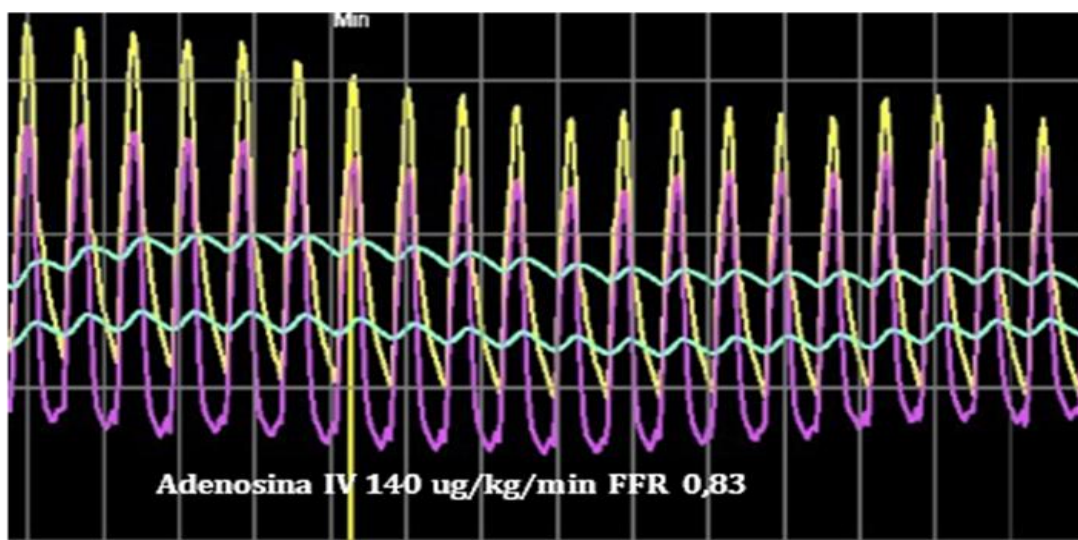
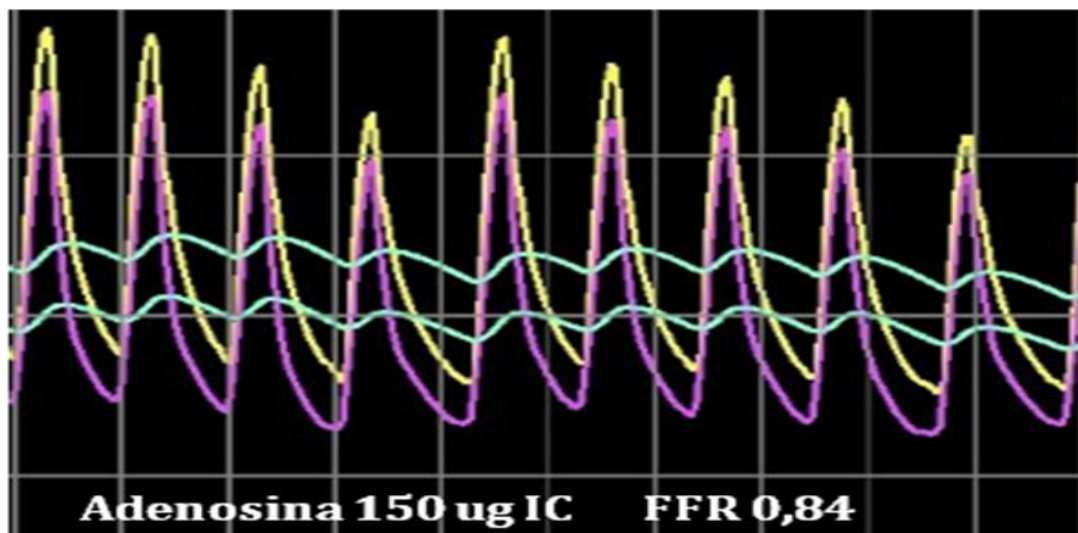
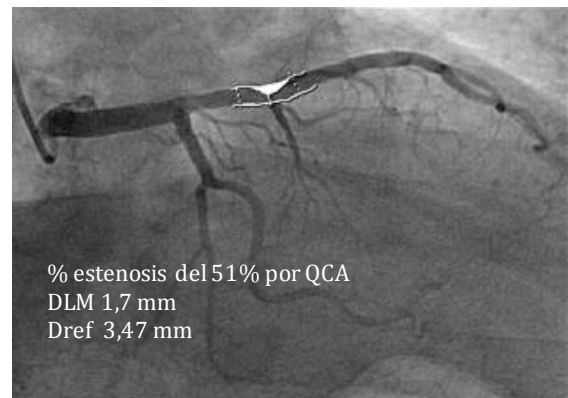
coronaria en que se encontraban las estenosis estudiadas, la mayoría de las estenosis se encontraban en un segmento coronario de orden 2. Todas las arterias estudiadas presentaban un flujo TIMI III.

| | |
|---|---------------|
| Número de estenosis | 33 |
| Flujo TIMI grado III | 100% |
| Vaso | |
| DA | 20 (61%) |
| CX | 5 (15%) |
| CD | 6 (18%) |
| TCI | 1 (3%) |
| Diagonal | 1 (3%) |
| QCA | |
| Diámetro de referencia (mm) | 2,93(2,5-3,4) |
| Diámetro luminal mínimo (mm) | 1,28(0,9-1,7) |
| % estenosis | 56±8 |
| Orden de Rama (localización estenosis) | |
| Orden1 (proximal) | (5)15% |
| Orden2 (medial) | (27)82% |
| Orden 3 (distal) | (1)3% |

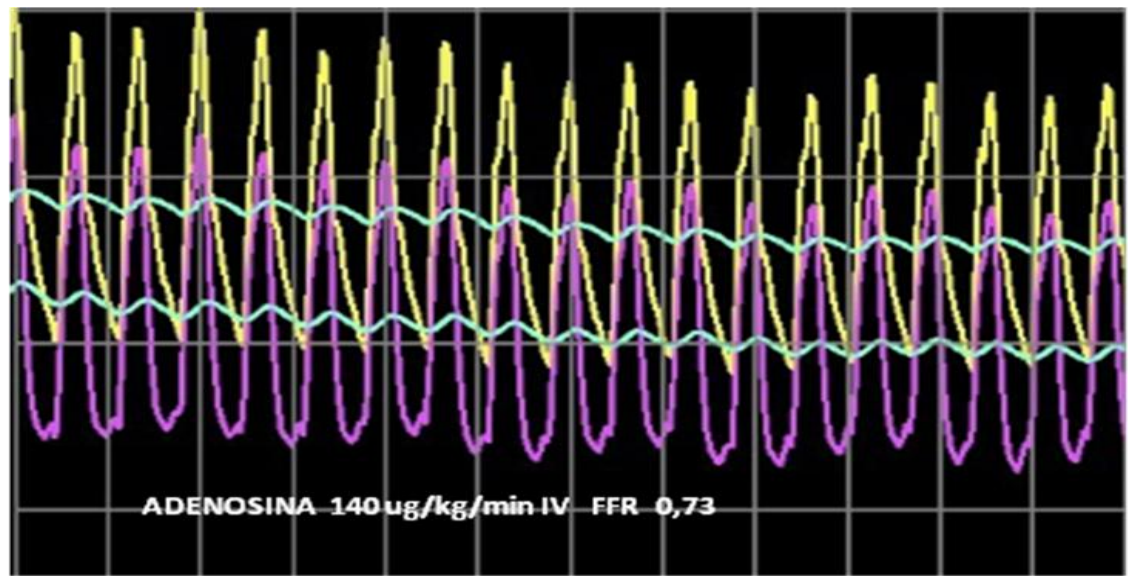
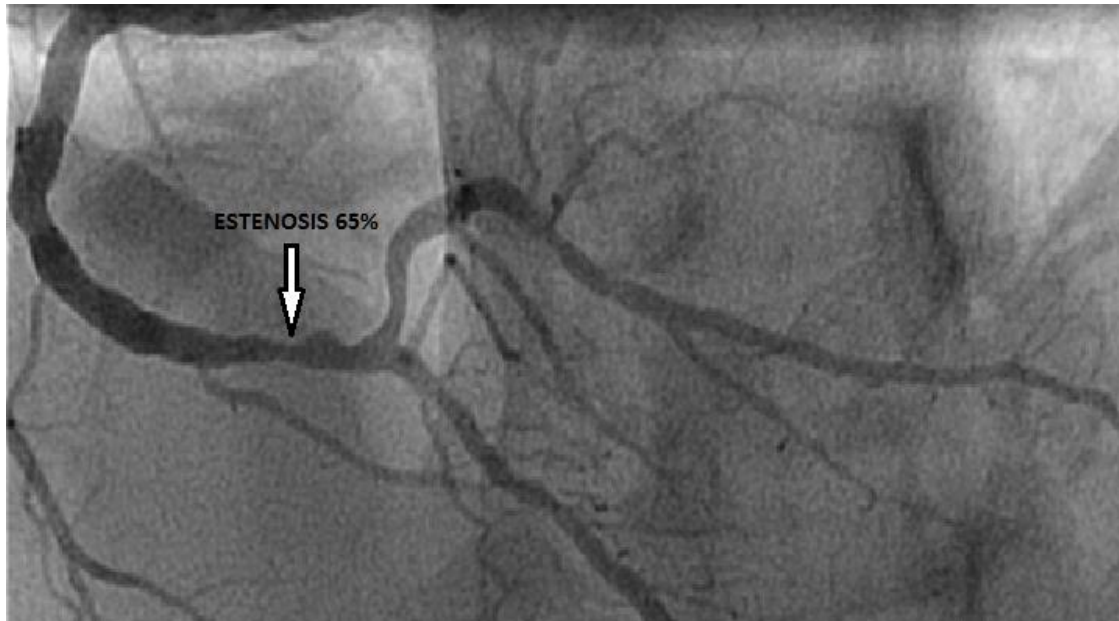
Tabla 7. Datos anatómicos y angiográficos de las estenosis incluidas en el estudio.

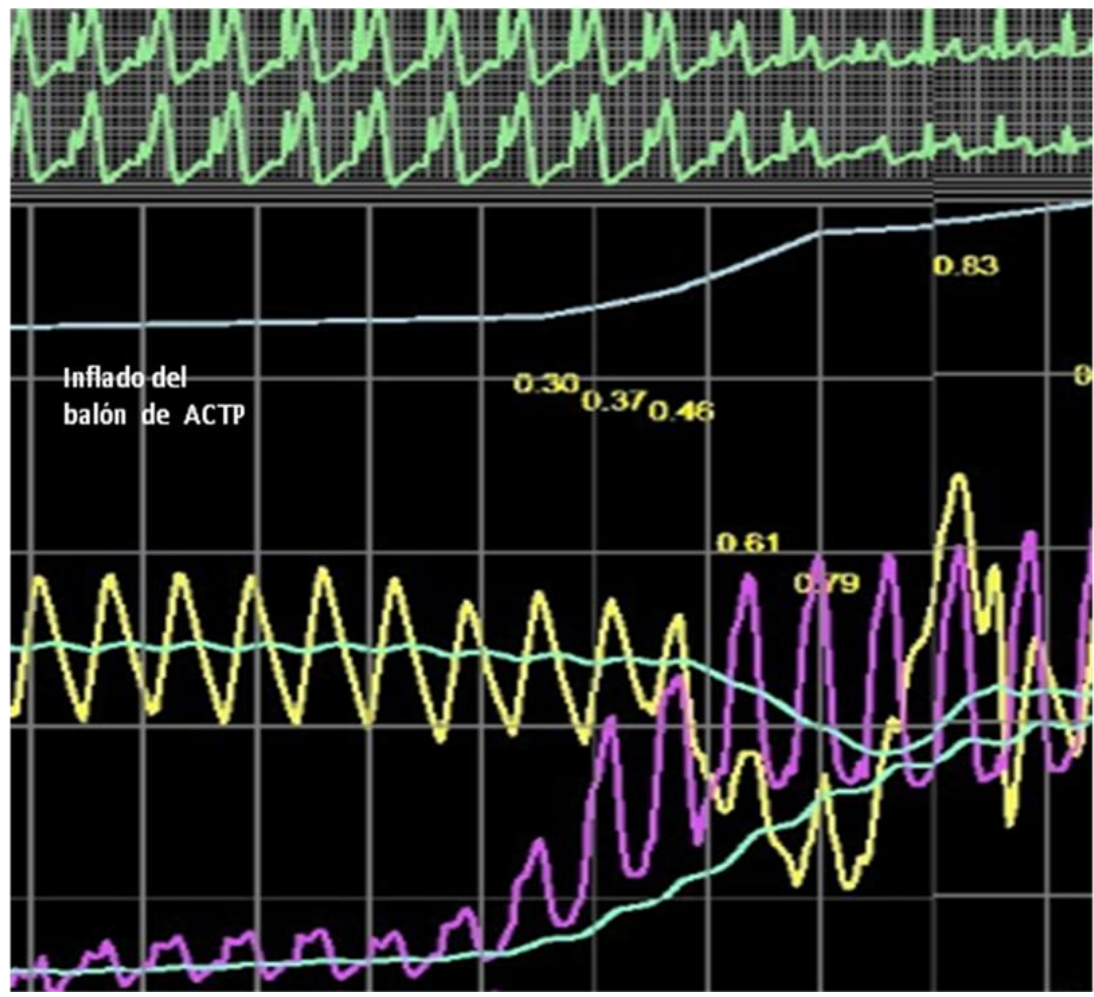
Las siguientes imágenes muestran dos ejemplos de estenosis intermedias estudiadas.

Estenosis de DA proximal Orden de Rama 2 QCA 51%



Estenosis de CD distal QCA 65%



Presión de oclusión con inflado del balón y elevación del ST.

6.3. VALORES DE FFR CON ADENOSINA IC E IV

Tras inducir hiperemia con las dosis de 20 , 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y con adenosina a 140 mcg/kg/min IV se obtuvieron los resultados de FFR recogidos en la tabla 8.

| ESTENOSIS | FFR IC20 | FFR IC 40 | FFR IC 80 | FFR IC 150 | FFR IV |
|-----------|----------|-----------|-----------|------------|--------|
| 1 | 0,91 | 0,91 | 0,90 | 0,87 | 0,82 |
| 2 | 0,92 | 0,91 | 0,90 | 0,90 | 0,88 |
| 3 | 0,85 | 0,84 | 0,84 | 0,84 | 0,84 |
| 4 | 0,97 | 0,97 | 0,96 | 0,95 | 0,95 |
| 5 | 0,88 | 0,86 | 0,85 | 0,85 | 0,85 |
| 6 | 0,84 | 0,83 | 0,81 | 0,80 | 0,74 |
| 7 | 0,93 | 0,92 | 0,92 | * | 0,82 |
| 8 | 0,68 | 0,65 | 0,64 | 0,63 | 0,61 |
| 9 | 0,95 | 0,94 | 0,94 | 0,94 | 0,94 |
| 10 | 0,91 | 0,90 | 0,88 | 0,88 | 0,87 |
| 11 | 0,94 | 0,94 | 0,92 | 0,92 | 0,90 |
| 12 | 0,88 | 0,88 | 0,86 | 0,85 | 0,85 |
| 13 | 0,82 | 0,82 | 0,81 | 0,81 | 0,73 |
| 14 | 0,92 | 0,92 | 0,91 | 0,89 | 0,88 |
| 15 | 0,83 | 0,82 | 0,81 | 0,81 | 0,81 |
| 16 | 0,92 | 0,92 | 0,91 | 0,90 | 0,90 |
| 17 | 0,78 | 0,78 | 0,74 | 0,64 | 0,59 |
| 18 | 0,88 | 0,87 | 0,87 | 0,86 | 0,78 |
| 19 | 0,75 | 0,75 | 0,73 | 0,71 | 0,70 |
| 20 | 0,82 | 0,81 | 0,81 | 0,80 | 0,75 |
| 21 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,94 |
| 22 | 0,95 | 0,95 | 0,94 | 0,93 | 0,92 |
| 23 | 0,86 | 0,85 | 0,84 | 0,84 | 0,84 |
| 24 | 0,95 | 0,94 | 0,94 | 0,93 | 0,93 |
| 25 | 0,92 | 0,91 | 0,91 | 0,90 | 0,83 |
| 26 | 0,81 | 0,78 | 0,77 | 0,76 | 0,70 |
| 27 | 0,86 | 0,84 | 0,84 | 0,84 | 0,83 |
| 28 | 0,92 | 0,91 | 0,90 | 0,90 | 0,88 |
| 29 | 0,92 | 0,92 | 0,91 | 0,91 | 0,90 |
| 30 | 0,90 | 0,89 | 0,89 | 0,89 | 0,85 |
| 31 | 0,88 | 0,86 | 0,86 | 0,86 | 0,85 |
| 32 | 0,83 | 0,83 | 0,81 | 0,78 | 0,73 |
| 33 | 0,86 | 0,86 | 0,85 | 0,84 | 0,83 |

**Paciente al que no se pudo administrar la dosis de 150mcg de adenosina IC al presentar BAV con dosis de 80mcg de adenosina IC.*

Tabla 8. Valores de FFR Valores de FFR obtenidos con diferentes dosis de adenosina IC y adenosina IV

6.4. Distribución del FFR de referencia

La Figura 19 muestra la distribución del FFR por vía intravenosa de la 33 estenosis estudiadas. Se puede observar que la distribución es asimétrica con la mayoría de los valores de FFR (73 %) por encima de 0,80 . Por lo tanto , en la muestra hay sólo 9 (27 %) estenosis significativas ($\text{FFR} \leq 0,80$)

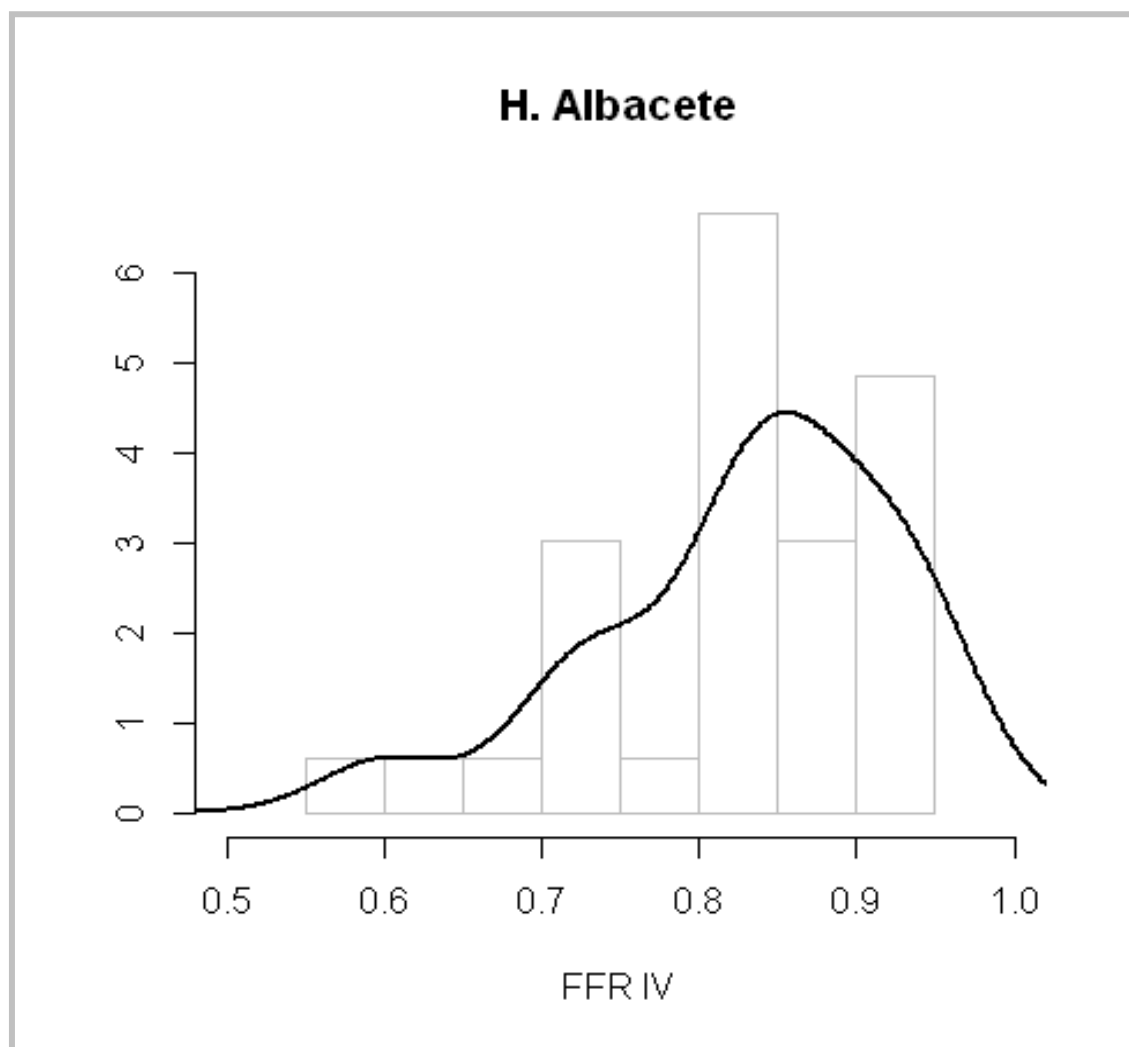


Figura 19. Distribución del FFR de referencia.

6.5. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE FFR IC E IV

En la Figura 20 se comparan los valores de FFR intracoronario con las diferentes dosis con los valores de FFR intravenoso. Podemos decir que las medias de estos grupos son significativamente diferentes ($p=0.045$) y que esta diferencia se debe a que el grupo de FFR intravenoso tiene una media significativamente menor que el grupo de FFR IC 20 ($p_{\text{ajustado}}=0.038$). Además, se observa una clara tendencia en las medias que sugiere que cuanto mayor es la dosis de adenosina intracoronaria, más se acerca el valor de FFR medio al obtenido con la administración intravenosa. En las comparaciones de medias de FFR medido con las diferentes dosis de adenosina intracoronaria y la adenosina IV obtenemos diferencias significativas ($p < 0,001$ para todos los tests de la t pareados).

Se muestra a continuación las medias \pm desviación estándar de los valores de FFR obtenidos:

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| FFR IC 20 | 0.88 ± 0.06 |
| FFR IC 40 | 0.87 ± 0.07 |
| FFR IC 80 | 0.86 ± 0.07 |
| FFR IC 150 | 0.85 ± 0.08 |
| FFR IV | 0.83 ± 0.09 |

Tabla 9. Valores de las medias de FFR IC e IV

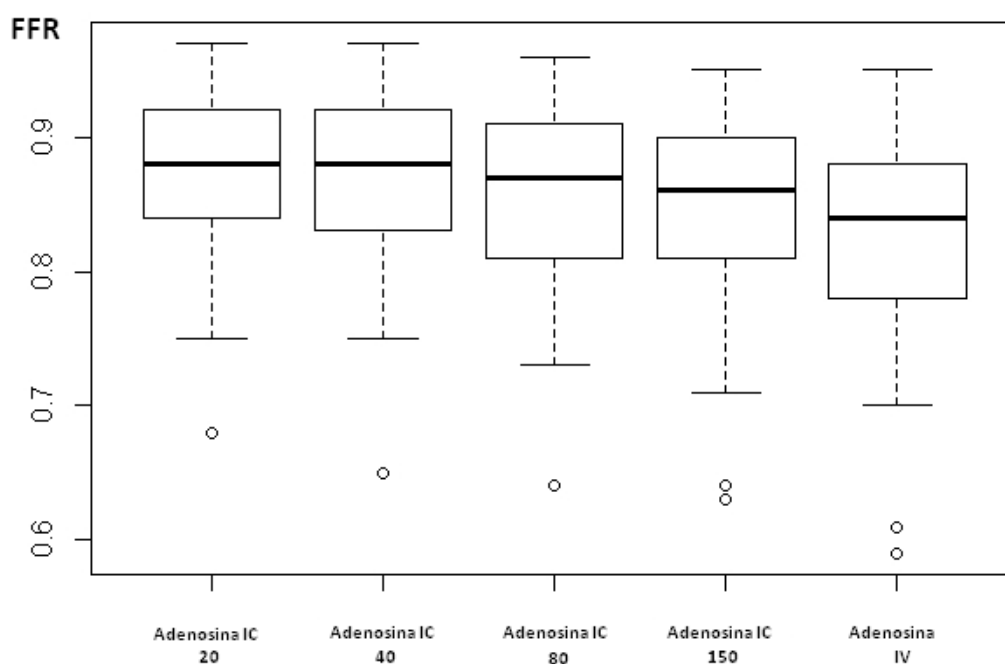


Figura 20. Comparación de los valores de FFR IV con los obtenidos mediante administración de las diferentes dosis de adenosina intracoronaria.

6.6. COMPARACIÓN DEL FFR CON ADENOSINA IC E IV

Considerando la dosis de adenosina IV como el gold standard para la inducción de hiperemia máxima y determinación del FFR, se cuantificó el número de falsos negativos (es decir, las estenosis con $\text{FFR} > 0.80$ con las dosis de adenosina IC y $\text{FFR} \leq 0.80$ con adenosina IV) para cada dosis de adenosina IC, obteniendo los resultados que muestra la figura 21.

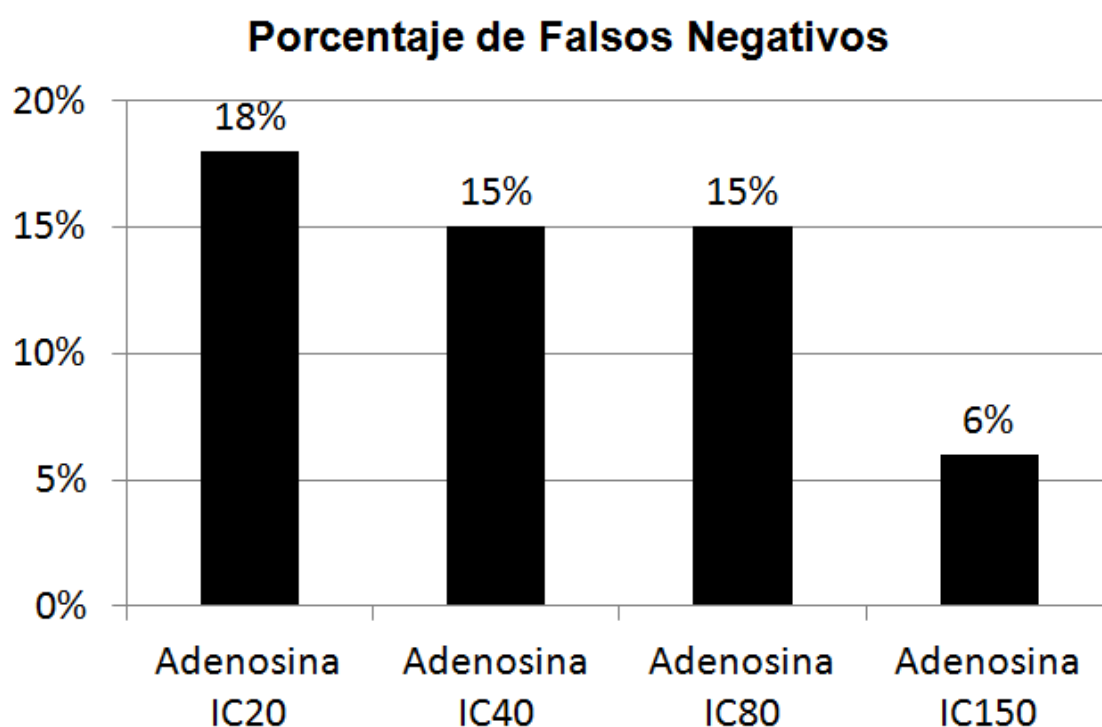


Figura 21. Porcentaje de falsos negativos con cada dosis de adenosina IC.

Podemos destacar que a medida que aumentamos la dosis de adenosina IC se va reduciendo el porcentaje de falsos negativos.

En la figura 22 se muestra el porcentaje de estenosis con $\text{FFR} \leq 0,80$ con cada dosis de adenosina IC, al aumentar la dosis de adenosina IC se incrementa el porcentaje de estenosis con $\text{FFR} \leq 0,80$.

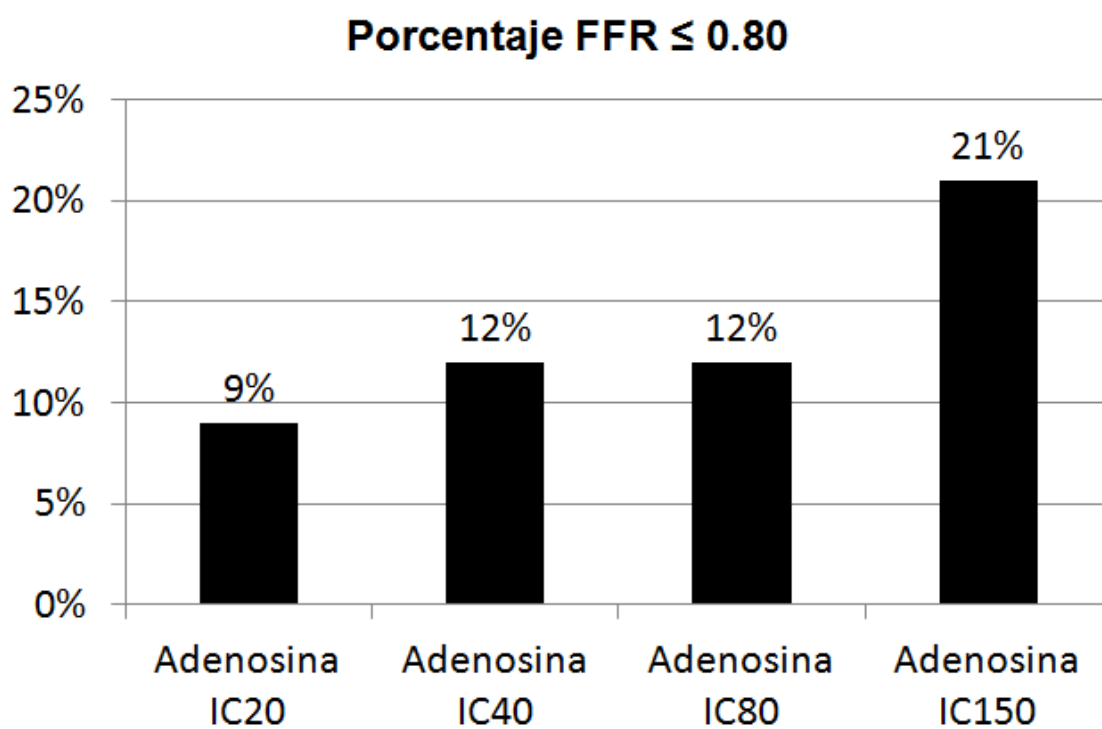
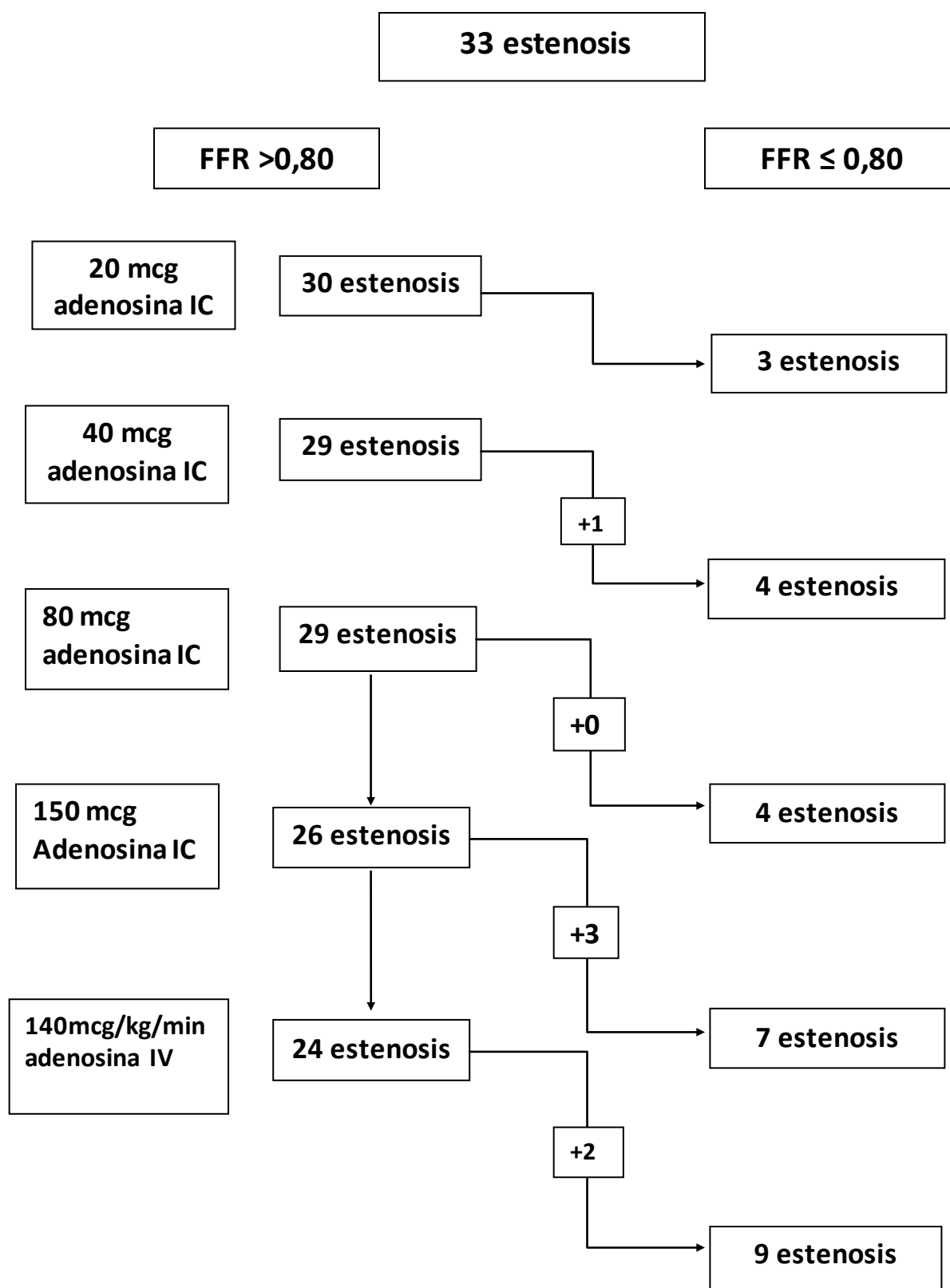


Figura 22. Porcentaje de FFR \leq 0,80 con cada dosis de adenosina IC.

Cambio en el número de estenosis con $FFR \leq 0,80$ de acuerdo con el protocolo de inducción de hiperemia



6.7. CORRELACIÓN ENTRE ADENOSINA IC E IV

A pesar de la diferencia significativa de las medias entre FFR con 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y el FFR IV existe una correlación entre las medidas de FFR IC e FFR IV como se muestra en las figuras 23 y 24.

Se observa una mayor correlación entre el FFR Intravenoso y el FFR intracoronario con las dosis más altas de adenosina IC.

Las correlaciones se pueden consultar en la tabla siguiente:

| FFR | Coeficiente de correlación | p-valor |
|-------|----------------------------|---------|
| IC 20 | 0.914 | <0.001 |
| IC 40 | 0.902 | <0.001 |
| IC 80 | 0.918 | <0.001 |
| IC150 | 0.963 | <0.001 |

Tabla 10. Coeficientes de correlación entre las diferentes dosis de adenosina IC e IV.

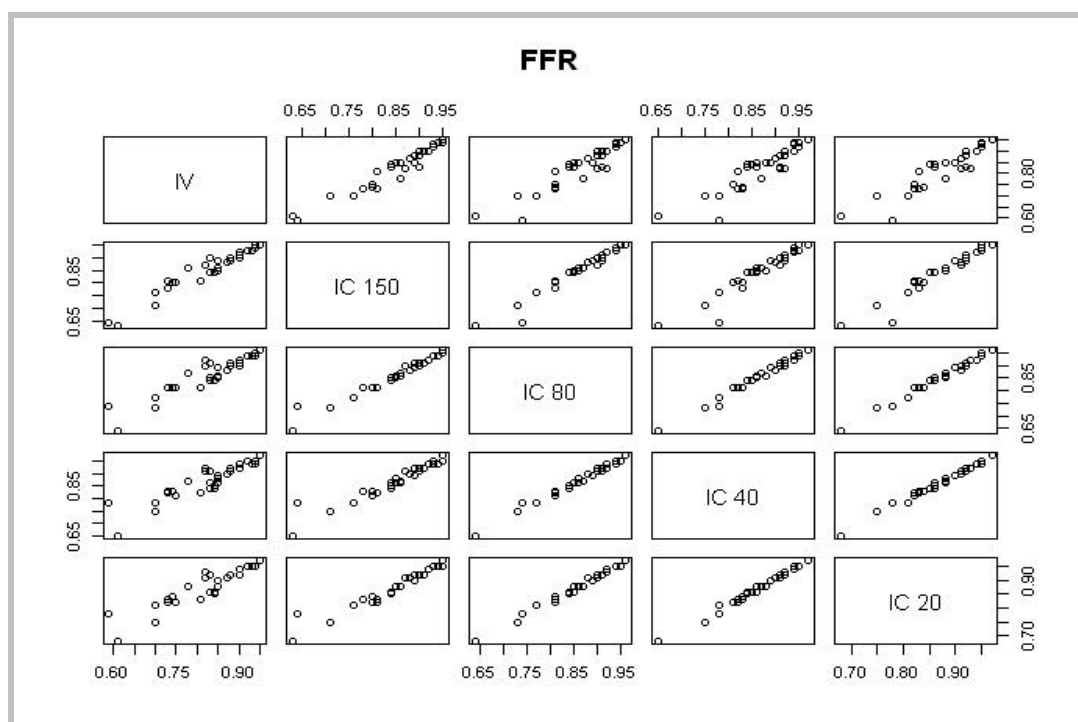


Figura 23. Relación dos a dos de las mediciones de FFR realizadas con distintas dosis de adenosina y vías de administración en la presente tesis. Para determinar las medidas que se comparan en cada cuadrante, es necesario recorrer la fila hacia atrás (o adelante) hasta encontrar la casilla con el nombre de la variable representada en el eje de las coordenadas y la columna hacia abajo (o arriba) hasta encontrar la variable representada en el eje de las abscisas. En la primera fila, observamos la relación del FFR IV con los FFR correspondientes a todas las dosis de adenosina. Se puede observar que la relación lineal es más pobre cuanto menor es la dosis. Los seis gráficos restantes representan las relaciones dos a dos entre los FFR correspondientes a la administración IC de adenosina. Se puede apreciar que existe una relación lineal casi perfecta entre las dosis de 20, 40 y 80. Cuando observamos la relación del FFR IC 150 con el resto de FFR IC, destaca un valor que se sale de la línea marcada por el resto de puntos, que resulta ser mucho menor con esta dosis que con el resto de dosis.

En la figura 23 se visualiza una relación casi lineal entre las medidas de FFR con las diferentes dosis de adenosina IC y la adenosina IV.

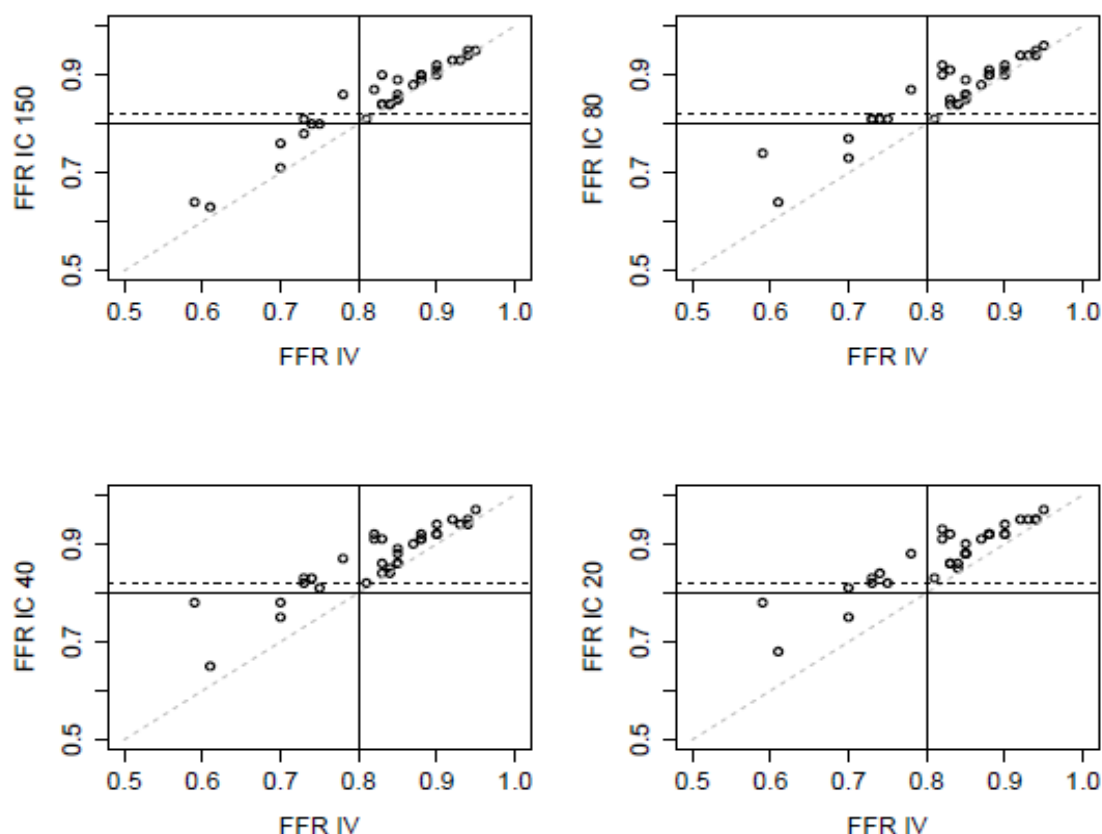


Figura 24. Comparación de los valores de FFR intracoronario (dosis de 20, 40, 80 y 150) con los valores de FFR IV. La diagonal discontinua marca la igualdad entre ambas medidas. Las líneas verticales y horizontales continuas indican los umbrales por debajo de los cuales la estenosis se considera significativa (FFR=0.80) y la línea discontinua horizontal indica el valor de FFR ic de 0,82.

En la Figura 24 se comparan los valores de FFR intracoronario con las dosis de adenosina de 150, 80, 40 y 20 mcg con los valores de FFR intravenoso, resultando, en los cuatro casos, significativamente mayores. Como indicamos antes, se observa una relación casi lineal entre ambas medidas de FFR. La diagonal marca la línea de igualdad entre las medidas y nos ayuda a compararlas ya que, si fueran idénticas, los puntos estarían sobre la misma. Sin embargo, se observa en todos los casos que la mayor parte de la nube de puntos se encuentra por encima de la línea diagonal, lo que indica que el FFR intracoronario toma valores más altos que el FFR IV. En concreto, 23 (70%) FFR IC (dosis de 150), 27 (82%) FFR IC (dosis de 80), 31 (94%) FFR IC (dosis de

40) y 33 (100%) FFR IC (dosis de 20) son mayores que FFR IV, observándose una clara tendencia ($p<0.001$). Esto podría indicar que no se consigue una hiperemia máxima con la dosis de adenosina administrada por vía intracoronaria. Además, se ha incluido en la figura una línea de referencia para cada FFR que indica el umbral por debajo del cual la estenosis se considera significativa. Con respecto a la clasificación proporcionada por el FFR IV, el FFR intracoronario presenta las siguientes características:

| FFR | Falsos negativos | Sensibilidad | Especificidad | Probabilidad error |
|------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| IC150 | 2 | 0.56 | 1 | 0.12 |
| IC 80 | 5 | 0.44 | 1 | 0.15 |
| IC 40 | 5 | 0.44 | 1 | 0.15 |
| IC 20 | 6 | 0.33 | 1 | 0.18 |

Tabla 11. Características del FFR IC

Es decir, mientras que la especificidad es la misma, la sensibilidad disminuye con la dosis de adenosina y la probabilidad de clasificar mal aumenta según disminuye la dosis de adenosina. El número de falsos negativos también aumenta según disminuye la dosis de adenosina aunque cabe destacar aquí que casi todos los falsos negativos por FFR intracoronario se encuentran dentro de la zona de FFR borderline 0,81-0,82.

6.8. CONCORDANCIA DE LAS MEDICIONES DE FFR OBTENIDAS CON DISTINTAS DOSIS DE ADENOSINA INTRACORONARIA Y LA ADENOSINA INTRAVENOSA.

Para estudiar el grado de acuerdo o concordancia entre las mediciones del FFR realizadas con las distintas dosis de adenosina intracoronaria y con adenosina intravenosa se utilizó el método descrito por Bland y Altman, en el que se representan gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media (Figura 25). El método permite observar si la concordancia entre ambas mediciones es constante a lo largo del rango de las mediciones realizadas.

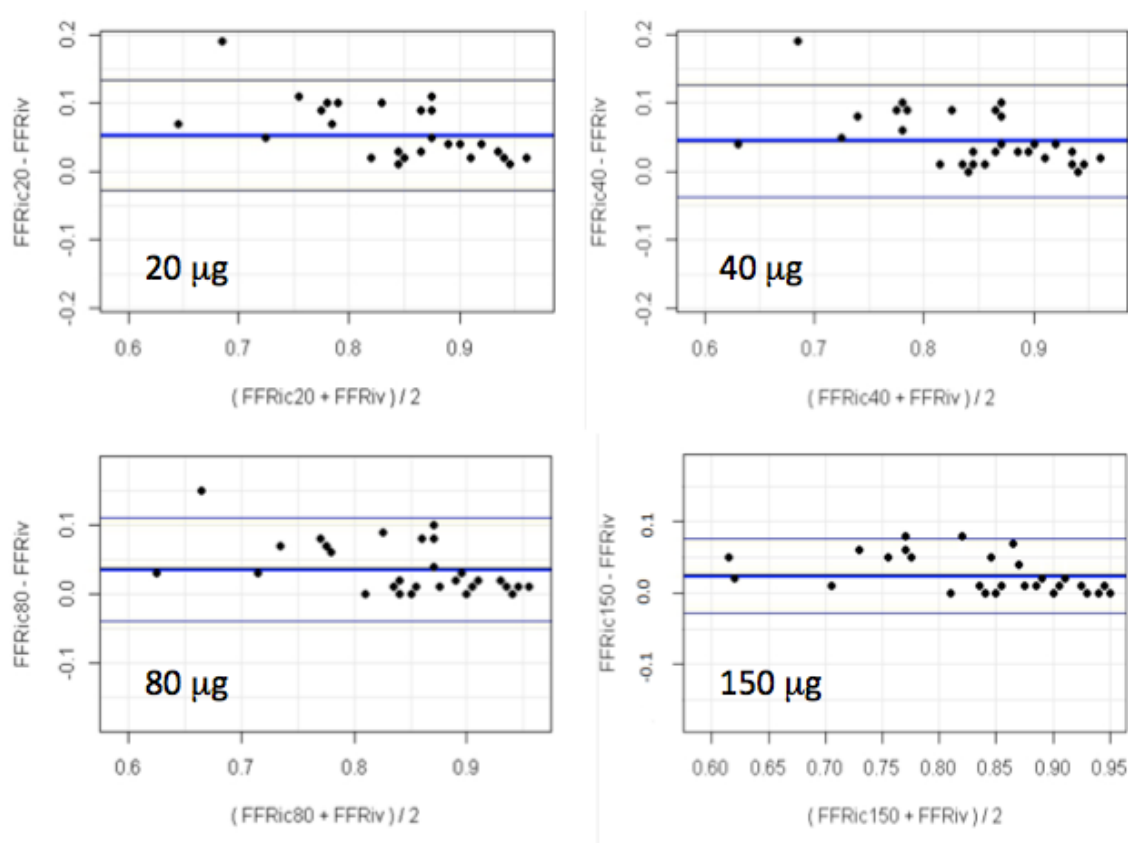


Figura 25. Concordancia del FFR medido con adenosina IC e IV.

Se objetiva un mayor nivel de acuerdo o de concordancia de las medidas de FFR con adenosina IC e IV en los valores altos de FFR y una dispersión de las medidas de FFR en los valores más bajos de FFR. El sesgo es positivo por lo cual la adenosina IC con sus diferentes dosis sobreestima el valor de FFR en comparación con adenosina IV.

Hay un valor que se encuentra fuera del límite de confianza con las dosis de 20, 40, 80 de adenosina IC entrando dentro de los límites de confianza con la dosis de 150 mcg de adenosina IC. Otro hallazgo interesante es el estrechamiento de los límites de concordancia con el incremento de las dosis de adenosina IC tanto es así, que tenemos el menor sesgo con la dosis más alta de adenosina 150 mcg.

6.9. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL FFR CON ADENOSINA IC

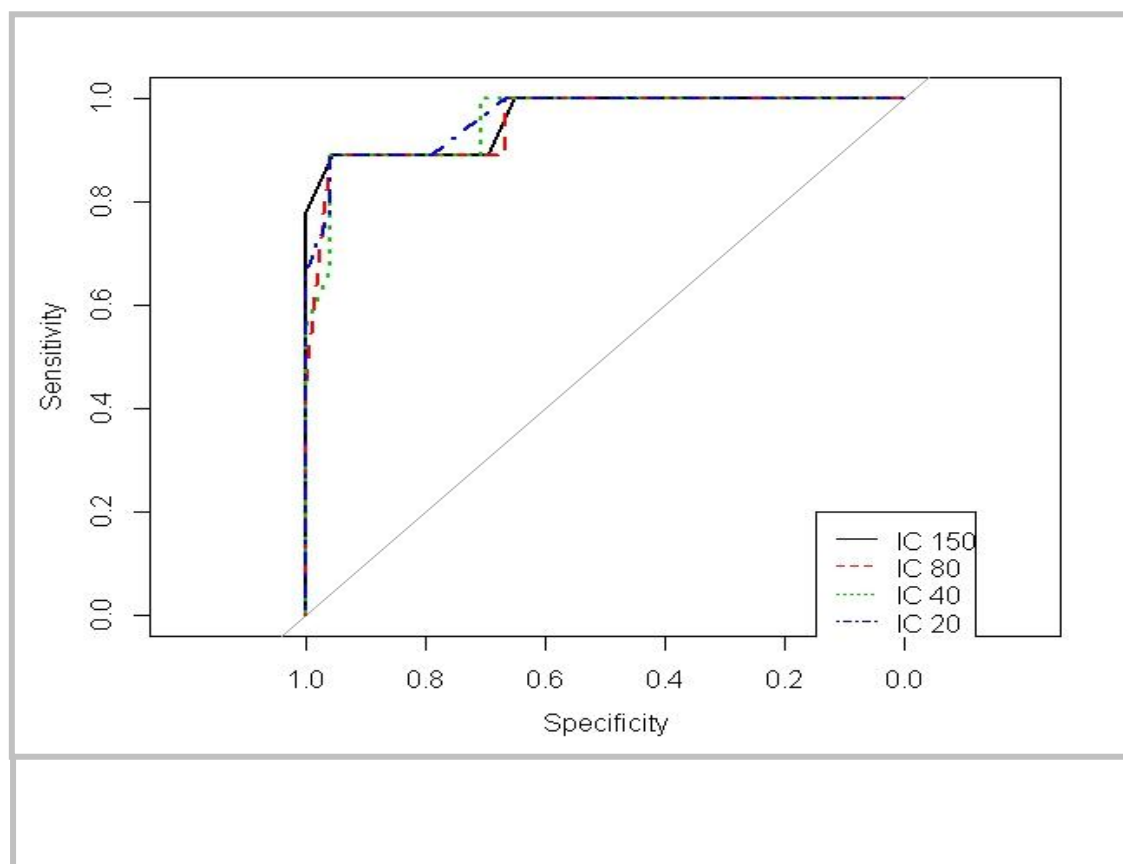


Figura 26. Curva COR para el FFR intracoronario con respecto a la clasificación proporcionada por el FFR intravenoso

En la Figura 26 se muestra la curva COR para el FFR intracoronario con las diferentes dosis de adenosina con respecto a la clasificación proporcionada por el FFR intravenoso. El área por debajo de la curva es de 0.95 para la dosis de 80 y 0.96 para el resto, indicando que el FFR intracoronario es capaz de clasificar adecuadamente los vasos enfermos, aunque no igual que el FFR intravenoso. La curva también sugiere que existe algún punto de corte mejor para estos índices, en términos de sensibilidad y especificidad. Por esta razón y teniendo en cuenta que los valores de FFR intracoronario son, en general, mayores que los del FFR intravenoso, sería razonable considerar un umbral

mayor para la clasificación de las estenosis con este índice para obtener mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad. El valor indicado para el punto de corte por la curva ROC es de 0.82 para las dosis de 150 y de 80, de 0.83 para la dosis de 40 y de 0.84 para la dosis de 20; con los que, tomando el mismo umbral (0.80) para el FFR IV, se tendría una sensibilidad de 0.89, una especificidad de 0.96 y una probabilidad de error de 0.06, contando tanto los positivos como los negativos mal clasificados.

Con el punto de corte de FFR 0,82, sin comprometer la especificidad aumentamos la sensibilidad del 56% al 89% con una probabilidad de error que pasa del 12 al 6% para la dosis de 150 mcg de adenosina IC.

6.10. PORCENTAJE DE ACUERDO EN LA CLASIFICACIÓN DE LAS ESTENOSIS ENTRE FFR IC E IV

Globalmente, el acuerdo entre FFR IC e IV en cuanto a la clasificación de las estenosis mostró un valor de Kappa de Fleiss=0.67 ($p<0.001$). Este acuerdo fue mayor cuando se comparó la clasificación de las estenosis con FFR IC 150 con la del FFR de referencia (Kappa de Cohen=0.83, $p<0.001$) y es menor según se disminuye la dosis (Kappa de Cohen = 0.54, $p<0.001$; Kappa de Cohen = 0.54, $p<0.001$; Kappa de Cohen = 0.42, $p=0.003$; para las dosis de 80, 40 y 20 mcg de adenosina respectivamente).

Para valorar el grado de acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis, definida de forma dicotómica como severa o no severa en base a un valor de corte de $\text{FFR} \leq 0.80$, hemos utilizado el método descrito por Petraco et al ⁽⁹⁹⁾. Este método resulta de especial interés en una población como la nuestra,

con un valor medio del FFR estimado con adenosina de IV muy próximo al valor de corte 0.80.

La figura 27 muestra el grado de acuerdo en la clasificación de las estenosis estimada con las distintas dosis de adenosina intracoronaria y la adenosina intravenosa. Puede apreciarse como, tal y como se ha descrito anteriormente, el grado de acuerdo es óptimo en los valores extremos de FFR y disminuye en la proximidad al valor de corte de 0.80. La gráfica muestra con claridad como la utilización de una dosis de adenosina intracoronaria de 150 microgramos se asocia a un mayor grado de acuerdo en los valores de FFR cercanos a 0.80 que cuando se utilizan dosis de 20, 40 y 80 microgramos.

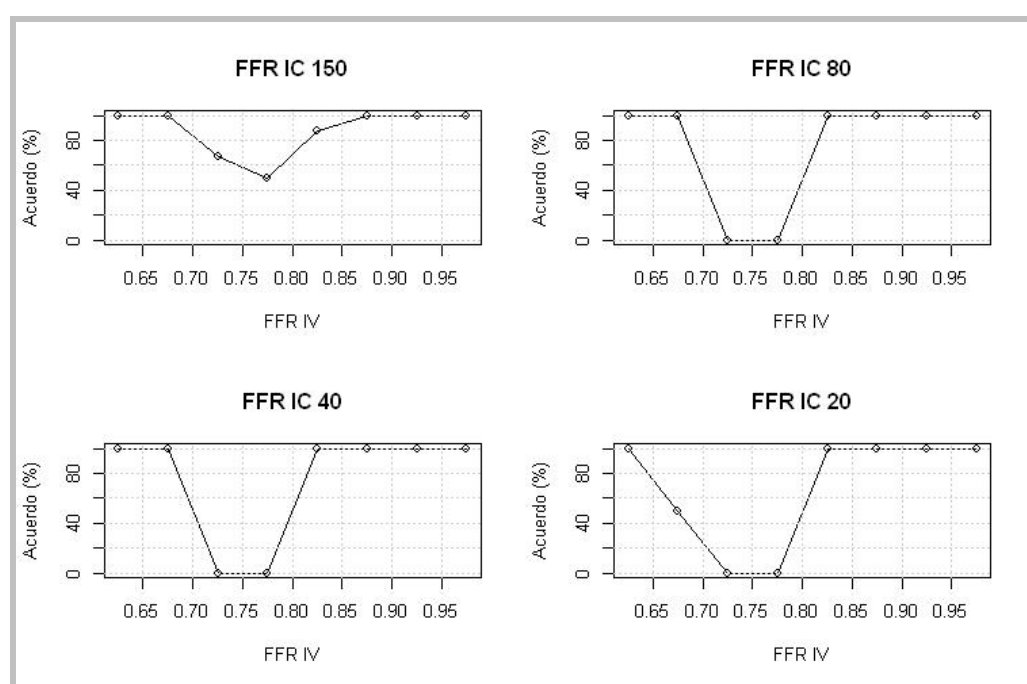


Figura 27. Grado de acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis, definida de forma dicotómica como severa o no severa, estimada con FFR durante hiperemia inducida con distintas dosis de adenosina IC y con adenosina IV

6.11. INFLUENCIA DEL SOPORTE COLATERAL EN LA DISCREPANCIA DE LOS VALORES DE FFR OBTENIDOS CON ADENOSINA INTRACORONARIA E INTRAVENOSA

En los 9 pacientes en los que se realizó revascularización percutánea se estimó la presión de oclusión coronaria (Pw) durante la intervención e inmediatamente tras la misma tras haber inducido hiperemia coronaria con adenosina intravenosa. Los valores de FFR IC, FFR IV, porcentaje de estenosis, número de orden, IFC basal e IFC con hiperemia, están recogidos en la tabla 12. Los valores medios del índice de flujo colateral en situación basal fueron 0.19 ± 0.08 y tras la inducción de hiperemia coronaria 0.17 ± 0.07 . Se observó, por tanto, un descenso significativo de los valores indicativos de soporte colateral al vaso estudiado causado por la hiperemia coronaria inducida por la administración sistémica de adenosina.

Se analizó la discrepancia global entre las medidas de FFR IC y FFR IV calculando el ratio FFR_{ic} / FFR_{iv} (un valor más alejado de 1 indica mayor discrepancia). El cálculo de la discrepancia entre las medidas de FFR IC con FFR IV se ha realizado sólo para la dosis de 20 mcg de adenosina IC para resaltar claramente la discrepancia si la hubiese. El robo colateral está determinado como ratio de IFC basal / IFC en hiperemia. El valor medio del índice FFR_{ic} / FFR_{iv} con la dosis de adenosina IC 20 es de 1.07 ± 0.06 y de robo colateral de 1.06 ± 0.05

| FFRIV | IC 150 | IC 80 | IC40 | IC 20 | % ED | No. orden | IFC basal | IFC |
|-------|--------|-------|------|-------|------|-----------|-----------|------|
| 0.59 | 0.64 | 0.74 | 0.78 | 0.78 | 60 | 2 | 0.20 | 0.19 |
| 0.61 | 0.63 | 0.64 | 0.65 | 0.68 | 70 | 3 | 0.22 | 0.20 |
| 0.70 | 0.76 | 0.77 | 0.78 | 0.81 | 60 | 2 | 0.09 | 0.09 |
| 0.70 | 0.71 | 0.73 | 0.75 | 0.75 | 60 | 2 | 0.08 | 0.08 |
| 0.73 | 0.81 | 0.81 | 0.82 | 0.82 | 61 | 2 | 0.17 | 0.15 |
| 0.73 | 0.78 | 0.81 | 0.83 | 0.83 | 65 | 2 | 0.30 | 0.28 |
| 0.74 | 0.80 | 0.81 | 0.83 | 0.84 | 60 | 2 | 0.18 | 0.16 |
| 0.75 | 0.80 | 0.81 | 0.81 | 0.82 | 70 | 2 | 0.28 | 0.27 |
| 0.78 | 0.86 | 0.87 | 0.87 | 0.88 | 73 | 2 | 0.15 | 0.15 |

Tabla 12. Valores de FFR IV e IC, orden de rama, porcentaje de estenosis e IFC: índice de flujo colateral.

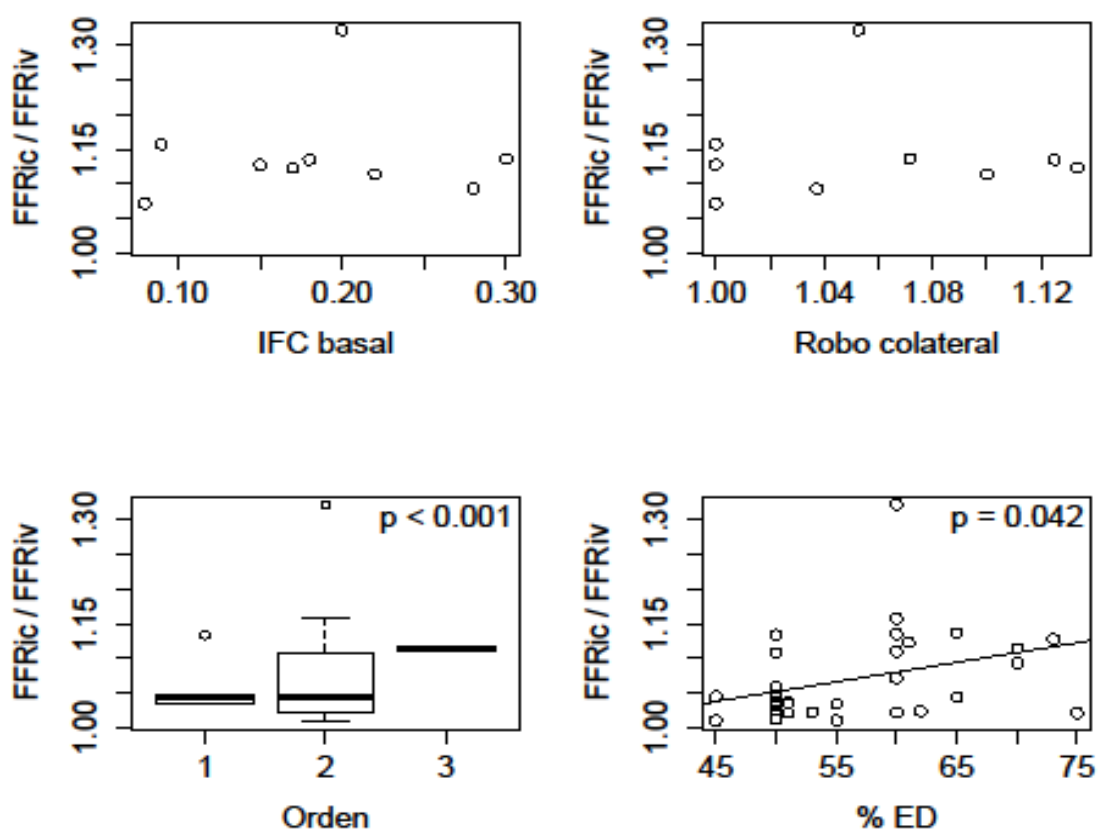


Figura 28. Papel del robo colateral, número de orden, porcentaje de estenosis en la discrepancia entre FFR_{ic} y FFR_{iv} .

En la parte superior de la figura 28 se visualiza que el IFC basal y el índice FFR ic/FFR iv no están relacionados y que el robo colateral no influye en la discrepancia entre el FFR con la adenosina IC e IV

6.12. INFLUENCIA DEL ORDEN DE RAMA EN LA DISCREPANCIA DE LOS VALORES DE FFR OBTENIDOS CON ADENOSNA INTRACORONARIA E INTRAVENOSA

La tabla 13 muestra de forma pormenorizada la localización de las estenosis en el árbol coronario desde el punto de vista del orden de bifurcación. Es de reseñar que la mayor parte de las estenosis estudiadas se encontraban en un segmento coronario de segundo orden, con sólo una estenosis en un segmento de tercer orden.

| No. orden | Todos (n=33) | Positivos (n=9) |
|-----------|--------------|-----------------|
| 1 | 5(0.15) | 0 (0.00) |
| 2 | 27(0.82) | 8 (0.89) |
| 3 | 1(0.03) | 1 (0.11) |

Tabla 13. Distribución del número de orden de las estenosis

Se observó una relación significativa en la discrepancia entre las mediciones de FFR estimadas con adenosina IC (dosis 20 microgramos) e intravenosa. Tal y como se muestra en la figura de abajo 28a dicha discrepancia aumentó con el número de orden de rama.

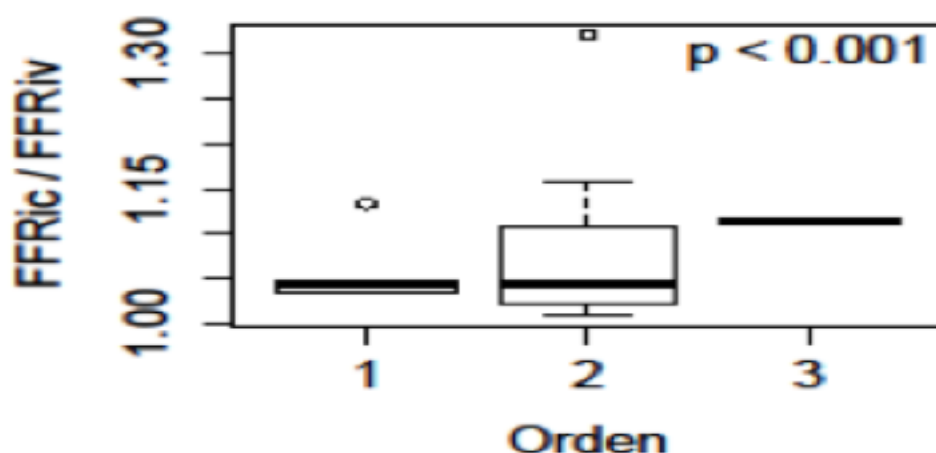


figura 28a Número de orden y índice FFRic/FFRiv

6.13. INFLUENCIA DEL PORCENAJE DE ESTENOSIS DE DIÁMETRO EN LA DISCREPANCIA DE LOS VALORES DE FFR OBTENIDO CON ADENOSNA INTRACORONAIA E INTRAVENOSA

Se observó una relación estadística entre la positividad o negatividad del FFR estimado con adenosina IV y el porcentaje de estenosis de diámetro siendo del $53\% \pm 7$ en los casos con $FFR > 0.80$ y $64\% \pm 5$ en aquellos con $FFR \leq 0.80$ ($p < 0.001$).

Se documentó una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de estenosis y el índice FFR_{ic}/FFR_{iv} ($r=0,35$, $p<0,042$), cuanto más elevado el porcentaje de estenosis mayor es el índice de discrepancia FFR_{ic}/FFR_{iv} , confirmando la influencia significativa del porcentaje de estenosis en la discrepancia entre FFR_{ic} y FFR_{iv} (figura 28b).

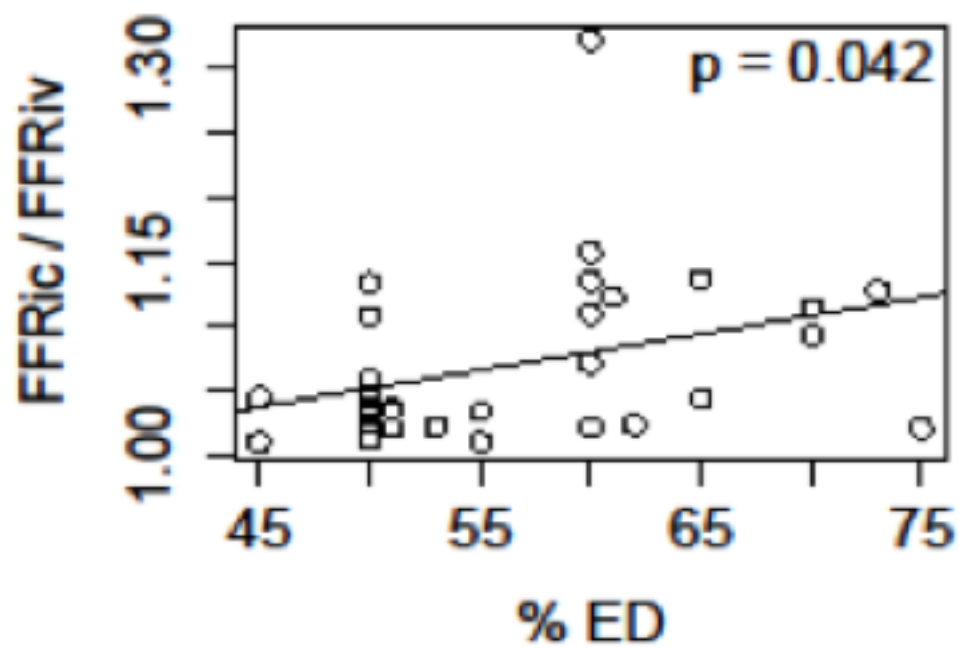


Figura 28b Porcentaje de estenosis y índice FFRic/FFRiv

VII. DISCUSIÓN

7.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Los hallazgos principales de nuestra investigación son:

- La distribución de FFR con adenosina IV mostró un porcentaje de estenosis con $FFR \leq 0,80$ bajo siendo sólo del 27%.
- Los valores de FFR obtenidos con adenosina de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina son más altos que los valores de FFR obtenidos con adenosina IV por vía central a dosis estándar de 140 mcg/kg/min.
- Los valores de FFR obtenidos con la dosis de adenosina IC 150 mcg mostraron el mejor grado de concordancia con los obtenidos con la adenosina intravenosa a dosis de 140mcg/kg/min (valores de referencia) .
- La mejor dosis de adenosina IC utilizada en nuestro estudio para la determinación de FFR es la de 150 mcg al tener el menor número de falsos negativos, ser segura y presentar el porcentaje más alto (50%) de acuerdo con la adenosina IV en la clasificación de las estenosis en la zona gris.
- El porcentaje de acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis entre las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV no es continuo a lo largo de todo el espectro de FFR, disminuyendo de forma marcada en zona en la zona gris de FFR(0,75-0,80). La dosis de adenosina intracoronaria de 150 mcg minimiza este fenómeno.
- La discrepancia entre los valores de FFR obtenidos con adenosina IC e IV se ve influida por el porcentaje de estenosis y el orden de rama en el que se encuentra la estenosis interrogada, mientras que la

magnitud del flujo colateral no influye de forma significativa en dicha discrepancia.

En los siguientes apartados se discuten de forma pormenorizada estos hallazgos

7.2 DISTRIBUCIÓN DEL FFR CON ADENOSINA IV

Nuestro estudio está centrado en una población clínica de estenosis con severidad intermedia en la valoración angiográfica. La valoración funcional con guía de presión de este tipo de estenosis intermedias tiene una indicación clase IA⁽⁵⁹⁾ en ausencia de pruebas no invasivas de detección de isquemia en las guías de práctica clínica sobre revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2014.

La estimación visual por angiografía de las lesiones sigue siendo en muchos laboratorios de Hemodinámica la principal herramienta para determinar que lesiones son susceptibles de revascularizarse. Esta forma de valorar las lesiones carece de precisión con una tendencia a infraestimar o sobrestimar una estenosis intermedia llevando a procedimientos de revascularización que pueden ser innecesarios. Aunque en nuestro estudio se documentó una diferencia significativa en el valor medio del porcentaje de estenosis, que fue significativamente mayor en aquellas estenosis con $FFR \leq 0.80$, también pudimos comprobar que la dispersión de valores de este índice de severidad angiográfica precluye su utilización para caracterizar la perfusión funcional de las mismas. En este aspecto, nuestro estudio coincide con otros autores que han demostrado que la angiografía tiene un valor muy limitado en la caracterización funcional de las estenosis intermedias. En nuestra muestra sólo 9 (27%) de las

estenosis intermedias (porcentaje medio estenosis del 56%) eran funcionalmente significativas de acuerdo a la valoración con FFR medido durante hiperemia con adenosina intravenosa. De esta manera hemos evitado posiblemente la revascularización de 24 estenosis gracias al uso de la guía de presión y la determinación de FFR. Este resultado es bastante similar a lo que se ha visto en dos estudios : el estudio FAME I⁽⁵⁶⁾ donde en el rango de estenosis por coronariografía entre del 50-70%(estimación visual sin QCA) sólo el 35% eran funcionalmente significativas: FFR \leq a 0,80 y el 65% tenían un FFR $>$ 0,80 .Mientras el grupo de estenosis entre 71- 90%, el 80% de las estenosis eran funcionalmente significativas.En el estudio de Chamuleau et al⁽⁴¹⁾ donde se han estudiado 107 estenosis intermedias con FFR obteniendo un FFR inferior a 0,75 en 15 pacientes , sólo el 14% las estenosis intermedias han sido funcionalmente significativas. En otro trabajo dirigido por Toth et al⁽⁹⁵⁾, en 4086 estenosis se valoró la cuantificación angiográfica y la valoración funcional con FFR de la severidad de las estenosis con un FFR $<$ 0,80 en las estenosis de más del 50% obteniendo una discordancia del 35%.

7.3. VALORES DE FFR OBTENIDOS CON DOSIS CRECIENTES DE ADENOSINA INTRACORONARIA Y ADENOSINA IV

Aunque la infusión de adenosina intravenosa fue el método utilizado para la validación del FFR y, posteriormente, en estudios clínicos como el FAME I⁽⁵⁶⁾ y FAME II⁽⁵⁷⁾, la mayor parte de los operadores que utilizan esta técnica de valoración funcional optan por administrar adenosina intracoronaria por ser un método más rápido. Hemos comentado en la primera parte de esta tesis que no existe un acuerdo sobre la dosis óptima de adenosina intracoronaria necesaria

para obtener resultados equivalentes a los obtenidos con adenosina intravenosa.

En nuestro trabajo, los valores de FFR medio obtenidos con dosis de adenosina IC de 20, 40 , 80 y 150 mcg resultaron ser significativamente más altos que el FFR medio con adenosina IV a dosis de 140 mcg /kg /min (0,88; 0,87;0,86;0,85 frente a 0,83 $p=0,045$). Aunque sería esperable una relación dosis-efecto (hiperemia) con una meseta en la cual valores de adenosina IC causasen valores de FFR similares a los obtenidos con la administración intravenosa, los hallazgos de nuestra tesis sugieren que con las dosis de 20,40,80 mcg no se alcanza la meseta de dicha relación, pero que con la dosis de 150 mcg podríamos encontrarnos ya en la misma. Este dato está en línea con el estudio de Casella et al⁽⁸¹⁾ donde se comparó dosis crecientes de adenosina IC (60, 90,120 y 150 mcg) con la infusión de adenosina IV a 140 mcg/kg/min en 50 estenosis intermedias obteniendo valores de FFR medio menores con la dosis de 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV en comparación con las dosis de adenosina IC de 60 , 90 , 120 mcg ($p<0,05$). El FFR medio con 150 mcg de adenosina era ligeramente mayor que el obtenido con adenosina IV pero sin diferencia significativa.

En nuestro estudio las dosis de 20, 40 , 80 y 150 mcg de adenosina intracoronaria se asociaron con un número de falsos negativos de 6 (18 %), 5(15%), 5(15%) y 2(6%) respectivamente. Las figuras 29 y 30 muestran los resultados de estudios previos junto con nuestros resultados .

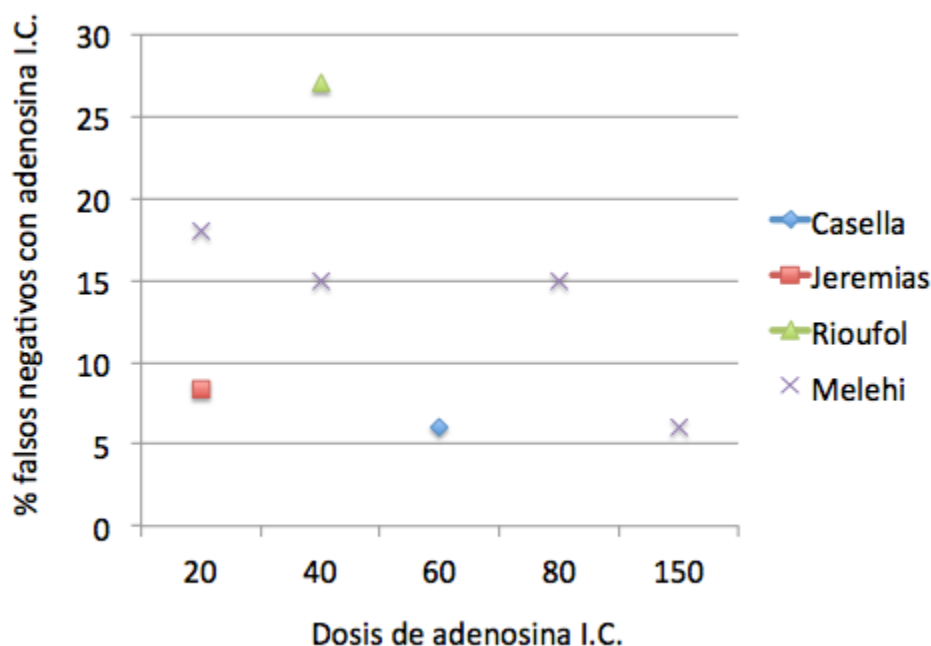


Figura 29. Estudios con porcentaje de falsos negativos con diferentes dosis de adenosina IC

Puede observarse que en nuestro estudio el número de falsos negativos es más alto con la dosis de adenosina 20 mcg que el estudio de Jeremias et al⁽⁸⁰⁾ y más bajo que el estudio de Rioufol et al⁽⁷⁵⁾. Nuestro estudio coincide con el de otros autores en que a medida que aumentamos la dosis de adenosina IC administrada, mayor es el porcentaje de estenosis con $FFR \leq 0,80$, tal y como se muestra abajo en la figura 30. La explicación que podemos ofrecer a estos hallazgos es que, tal y como reseñaron Petraco y colaboradores⁽⁹⁹⁾ el porcentaje de acuerdo en pruebas diagnósticas dicotómicas está influido por la distribución de valores de la prueba en la población del estudio. En poblaciones con una distribución unimodal con un valor de la mediana cercano al del valor de corte de la prueba se observan más falsos negativos que en poblaciones bimodales o con mediana más alejada del valor de corte que define la positividad o negatividad de la prueba. Al no haber publicado los autores

reseñados la distribución de los valores de FFR en sus poblaciones de estudio no podemos confirmar que esta sea la causa de las diferencias observadas.

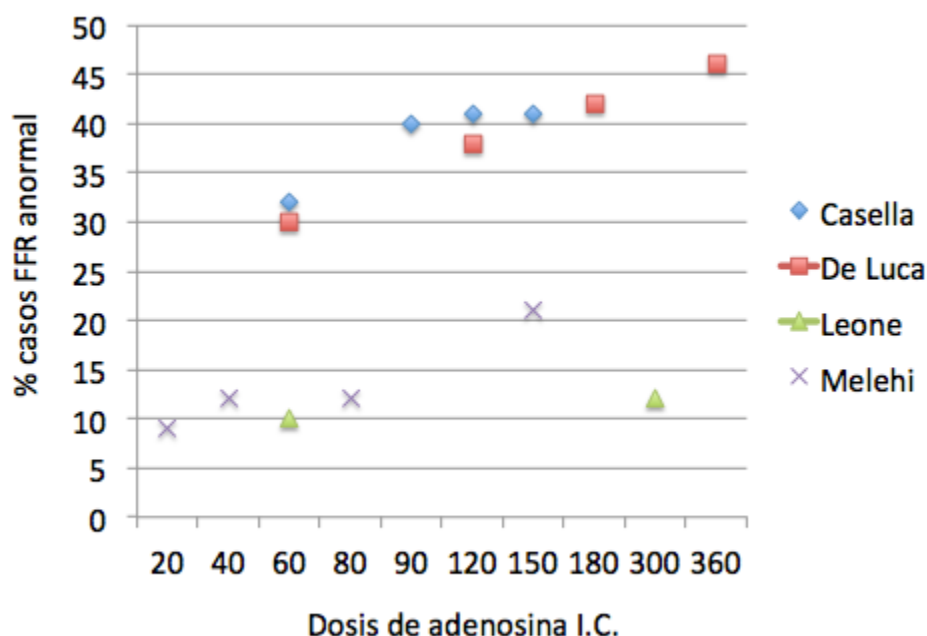


Figura30: Relación entre la dosis de adenosina administrada y el porcentaje de casos con $FFR \leq 0.80$ en la población de estudio de varios trabajos y en la de esta tesis.

7.4. CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA ENTRE FFR MEDIDO CON ADENOSINA IC E IV

En nuestro trabajo se objetivó una correlación entre las diferentes dosis de adenosina IC y la adenosina IV. El coeficiente de correlación de la adenosina IC de 20 mcg con la adenosina IV es de 0,90 con una $p < 0,001$ y va aumentando con las dosis progresivas de adenosina IC ($r=0,91$ con 40 y 80 mcg de adenosina) hasta alcanzar el 0,96 con un $p < 0,001$ con la dosis de 150mcg de adenosina. Estos hallazgos están de acuerdo con los resultados de varios estudios, Jeremias⁽⁸⁰⁾ comparó las dosis de 15- 20 mcg de adenosina IC con la

dosis de 140mcg /kg/min de adenosina obteniendo una buena correlación entre las dos vías de administración de adenosina ($r=0,978$ $p<0,001$).

Lim et al⁽⁹⁶⁾ analizaron un total de 656 estenosis (628 pacientes) , en 238 estenosis se realizó una medición de FFR con adenosina IC (40 mcg en la coronaria derecha y 80 mcg en la coronaria izquierda) y 140 mcg/kg/min de adenosina IV alcanzando una excelente correlación entre la adenosina IC e IV ($r=0,98$ $p<0,001$).

En cuanto a la concordancia del FFR medido con adenosina IC e IV, Jeremias et al⁽⁸⁰⁾ obtuvieron con las dosis de adenosina IC de 20 mcg una buena concordancia con el FFR IV. Nosotros, hemos obtenido una concordancia entre el FFR con las dosis de 20, 40 , 80 mcg de adenosina IC y el FFR obtenido con adenosina IV, pero de forma llamativa sólo la dosis de adenosina IC 150 mcg mostró el mejor grado de concordancia con el FFR obtenido con adenosina IV a dosis de 140mcg/kg/min (valores de referencia) siendo este hallazgo novedoso.

7.5. ACUERDO EN LA CLASIFICACIÓN DE LAS ESTENOSIS CON FFR CON ADENOSINA IC E IV

Hemos comprobado en nuestro trabajo que el acuerdo en la clasificación de las estenosis es alto cuando se compara el FFR de adenosina intracoronaria 150 mcg con la adenosina IV (Kappa de Cohen= $0,83$ $p<0,001$) y es menor según se disminuye la dosis de adenosina intracoronaria (Kappa de Cohen = $0,54$ $p<0,001$ con las dosis de 40 y 80 mcg de adenosina IC y de $0,42$ $p<0,01$ con la dosis de 20mcg de adenosina IC). Lim et al⁽⁹⁶⁾ obtuvieron un acuerdo en la clasificación de las estenosis con FFR entre la adenosina 80mcg IC e IV superior al nuestro (Kappa de Cohen = $0,887$ $p<0,001$).

Otro resultado importante de nuestro trabajo es que el porcentaje de acuerdo en la clasificación de las estenosis entre la adenosina IC e IV es casi del 100% en los valores extremos de FFR y se va reduciendo en los valores de FFR de la zona gris (FFR 0,75-0,80). El porcentaje de acuerdo entre la adenosina IC 150 mcg y la adenosina IV baja al 50% en la zona gris de FFR siendo inferior al encontrado por Lim et al⁽⁹⁶⁾ que obtuvieron un porcentaje de acuerdo en las medidas de FFR entre la adenosina 80 mcg IC y la adenosina IV del 78% en la zona gris de FFR.

Lo que nos lleva a deducir que el porcentaje de acuerdo en las medidas de FFR entre adenosina IC e IV se reduce para los valores de FFR cercanos a la zona gris. Por tanto el acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis entre las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV no es continuo a lo largo de todo el espectro de FFR disminuye de forma marcada en zona en la zona gris de FFR(0,75-0,80). Este fenómeno se encuentra más atenuado con la dosis de 150 mcg de adenosina IC.

7.6. DOSIS ÓPTIMA DE ADENOSINA INTRACORONARIA

La adenosina intracoronaria tiene varias ventajas: fácil de administrar (evitamos la canulación de una vena central), permite medidas repetidas, tiene pocos efectos adversos y un bajo coste al necesitar menos viales de adenosina pero no está establecida la dosis óptima para inducir hiperemia máxima.

Las dosis en estudios iniciales de validación de FFR eran bajas de 12-20 mcg en la coronaria derecha y 20-40mcg en la coronaria izquierda. Con estas dosis 10-15% de los casos tenían una hiperemia submáxima, fueron dosis claramente insuficientes para inducir hiperemia máxima. Murtagh et al⁽⁷³⁾ compararon un incremento progresivo de la dosis de adenosina IC en 215 estenosis intermedias desde 12 a 42 mcg en la coronaria izquierda y 12 a 48 mcg en la coronaria derecha objetivando que una dosis de 42 mcg de adenosina IC era suficiente para inducir hiperemia máxima obteniendo un FFR exacto en la mayoría de los pacientes.

Las dosis de 20 y 40 mcg de adenosina parecen insuficientes para inducir hiperemia máxima como se ha comprobado en nuestro estudio el número de falsos negativos es bastante alto 18% y 15% respectivamente con un pobre porcentaje de acuerdo entre adenosina IC e IV en la clasificación de las estenosis en la zona gris de FFR.

Otro estudio dirigido por Lopez Palop et al⁽⁷⁴⁾ donde se demuestra que las dosis bajas de adenosina inducen una hiperemia submáxima, con una notable repercusión en la zona gris de FFR. Se valoraron 50 lesiones intermedias de diametro entre 50-70% por estimación visual donde se indujo hiperemia con dosis progresivas de adenosina IC de 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 y 320 mcg objetivando que la dosis estandar de 15mcg de adenosina IC era insuficiente para inducir hiperemia máxima en la mayoría de las lesiones pero la diferencia media de FFR entre dosis altas y bajas era pequeña de 0,04, esta diferencia era mayor en lesiones con FFR entre 0,75-0,85 cambiando la toma de decisión y el posterior tratamiento.

Según Siebes et al⁽⁹⁷⁾ la hiperemia submáxima con dosis de adenosina IC inferiores a 20mcg es debida a una resistencia microvascular todavía elevada que sobreestima la FFR. En esta línea Meuwissen et al⁽⁹⁸⁾ en un estudio de 150 estenosis intermedias de 40%-70% de estenosis por estimación visual evaluadas con FFR y CFR, en 73% de las estenosis (109 lesiones) hubo una concordancia entre FFR y CFR con los puntos de corte respectivos de 0,75 y 2 pero en un 27% de las estenosis intermedias (41 lesiones) se objetivó una discrepancia entre FFR y CFR con además una alta variabilidad de la resistencia microvascular con hiperemia inducida con las dosis de 20mcg de adenosina IC en la coronaria izquierda y de 15mcg en la coronaria derecha. Esta variabilidad estaba más acentuada en el grupo B (15 lesiones) con FFR superior o igual a 0,75 con CFR inferior a 2 que en el grupo A (26 lesiones) con FFR inferior a 0,75 con CFR superior o igual a 2.

Morton JKern et al⁽⁸⁵⁾ en el último documento de consenso de la AHA sobre FFR recomiendan administrar 60 mcg de adenosina IC en la coronaria izquierda y 30 mcg en la coronaria derecha para inducir hiperemia. Pijls et al⁽³⁸⁾ recomiendan actualmente dosis de 40-80 mcg en la coronaria izquierda y 40mcg en la coronaria derecha. Rioufol et al⁽⁷⁵⁾ han estudiado 108 estenosis intermedias con un 49% \pm 16 de estenosis, el FFR medio 0,82 con 40 mcg de adenosina IC bajando a 0,80 con dosis respectivas de 100 mcg y 150 mcg. Se recomienda por este autor la dosis de 150mcg de adenosina IC como segura y exacta para inducir de forma rutinaria hiperemia máxima para la determinación de FFR.

En un estudio reciente, Adjedj et al, demostraron con mediciones de velocidad de flujo coronario con Doppler, que las dosis de adenosina IC de 100

mcg en la coronaria derecha y 200 mcg en la coronaria izquierda, eran suficientes para inducir hiperemia máxima con mínimos efectos secundarios.

En nuestra muestra con la dosis de 150mcg de adenosina IC se obtuvo un porcentaje de falsos negativos del 6% que es bastante aceptable, ningún BAV(no se ha podido administrar la dosis de 150 mcg de adenosina IC en un caso al presentar el paciente un BAV completo con la dosis de 80mcg de adenosina) y un porcentaje más alto (50%) de acuerdo con la adenosina IV en la clasificación de las estenosis en la zona gris.

Varios estudios^{76,82,83,84} en los años 2011, 2012 y 2013 han analizado el efecto del incremento progresivo de las dosis de adenosina IC en el valor final alcanzado de FFR pero nos parece recomendable evitar dosis tan altas de adenosina IC para la determinación de FFR al ser mal toleradas por la alta incidencia de BAV(30%) y no clasifican correctamente los casos con FFR entorno a la zona gris como ha sido demostrado por Leone et al⁸⁴.El incremento de dosis de adenosina IC hasta dosis muy altas puede llevar a suponer de forma incorrecta que se aumenta la sensibilidad del FFR para detectar lesiones funcionalmente significativas ignorando los estudios de validación de FFR con dosis máxima de adenosina IC de 60mcg y de adenosina IV a140mcg/kg/min que han definido la asociación entre FFR e isquemia miocárdica y validado un punto de corte de 0,75.Con dosis altas de adenosina IC obtendremos de forma inequívoca valores más bajos de FFR pero esto no ha sido validado con tests no invasivos por lo tanto habría que redefinir puntos de corte de FFR más bajos demostrando su asociación con isquemia miocárdica .En presencia de una estenosis coronaria con un FFR en zona borderline dosis muy altas de adenosina

IC pueden sobreestimar su repercusión funcional y llevar a tratar una lesión funcionalmente no significativa.

7.7. IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LA ZONA GRIS DE FFR CON ADENOSINA IC Y EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS

Como hemos comprobado en nuestro estudio que la mayoría de los casos falsos negativos con adenosina de 40, 80 y 150 mcg tenían un FFR entorno a 0,81-0,82 en el límite de la significación obteniendo valores de FFR inferiores a 0,75 con adenosina IV por lo cual sería una buena estrategia en los casos de FFR 0,81 -0,82 con adenosina IC recurrir a la adenosina IV. En esta línea Petraco et al⁽⁹⁹⁾ han revisado los datos del estudio DEFER donde se indujo hiperemia con adenosina IC e IV para la determinación de la FFR, fuera del rango de FFR entre 0,75-0,85 el grado de exactitud de medidas repetidas de FFR es superior al 95% mientras si la determinación de FFR se encuentra entre 0,77 -0,83 el grado de exactitud de la medida cae al 80% . Cuanto más cerca se encuentra el valor de FFR entorno a 0,80 el grado de exactitud entre medidas repetidas de FFR cae al 50%. Este problema es inherente a las pruebas diagnósticas con valores de corte, este fenómeno está magnificado por la distribución de frecuencia del FFR. Pero puede tener implicaciones en la práctica diaria ,cuanto más cerca se encuentre el FFR de 0,80 más posibilidades de cambiar la estrategia del tratamiento. Este dato se encuentra en concordancia con nuestro resultado obtenido al determinar el porcentaje de acuerdo entre 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV, sólo hay un 50% de acuerdo en la clasificación de la estenosis en la zona gris. Otros autores han señalado la dificultad para alcanzar una hiperemia máxima con adenosina IC cuando el FFR se encuentra en la zona gris.

DeBryune et al⁽⁶³⁾ en su estudio pionero comparativo entre adenosina (20,40mcg) o ATP IC y ATP o adenosina IV encontró en 11 pacientes con FFR entre 0,75-0,86 una diferencia significativa en el FFR medio con adenosina IC y adenosina IV (0,78 versus 0,75 $p=0,02$) lo que nos indica que la adenosina IC indujo hiperemia submáxima en la zona gris .

La clasificación incorrecta con la adenosina IC de las estenosis con FFR en zona borderline 0,75-0,85 puede tener implicaciones en cuanto a eventos adversos. Courtis et al⁽⁴²⁾ evaluaron a 107 pacientes con lesiones moderadas ($47\%\pm 12$) y FFR entre 0,75-0,80 con adenosina intracoronaria 300 mcg de media en la coronaria izquierda y 60mcg de media en la coronaria derecha de los que 63(59%) fueron revascularizados y 44 (41%) continuaron con tratamiento médico. Los pacientes de este último grupo, a los que no se realizó ICP, experimentaron más angina (el 41% frente al 9% ; $p=0,002$) y precisaron más procedimientos de revascularización (el 23% frente al 5%, $p=0,005$) durante un seguimiento de 13 ± 7 meses.

Shiono et al⁽¹⁰⁰⁾ realizaron un estudio de seguimiento a 3 años de 150 pacientes con estenosis coronarias intermedias valoradas con FFR siendo su revascularización diferida si FFR era superior o igual a 0,75 (dos grupos FFR 0,75-0,80 56 pacientes ; FFR $>0,80$ 94 pacientes). La incidencia de isquemia y revascularización del vaso responsable ha sido mayor en el grupo de pacientes con FFR ente 0,75 -0,80 que en el grupo de pacientes con FFR $>0,80$ (14% versus 3% $p=0,02$).

Los resultados del estudio Fame II⁽⁵⁷⁾ confirman que es seguro diferir la ICP para lesiones con FFR > 0,80 pero no hay evidencia documentada sobre la evolución de las lesiones con FFR en zona borderline (0,81-0,85). Hemos encontrado un único estudio retrospectivo dirigido por Depta et al⁽¹⁰¹⁾ donde se valoró 720 pacientes con 881 estenosis intermedias mediante FFR con adenosina IC (dosis máxima tolerada) y adenosina IV (140 mcg /kg/min durante dos minutos) dividiendo los pacientes en tres grupos : zona gris (FFR 0,75-0,80) ,zona borderline (FFR 0,81-0,85) y zona no borderline (FFR >0,85). Se realizó un seguimiento de 4 años y medio , se evaluó los eventos cardiovasculares adversos(muerte, infarto, nuevas revascularizaciones) despues de diferir la revascularización para los pacientes en zona de FFR borderline. Se objetivó que las estenosis con FFR en zona borderline tenían un riesgo significativamente mayor de una nueva revascularización en comparación con las estenosis en zona no borderline. No hubo diferencias en cuanto a eventos adversos entre los pacientes con FFR en zona gris y zona borderline.

Por lo tanto, la mala clasificación de una estenosis intermedia con adenosina IC con FFR en zona borderline 0,81-0,85 incrementa el riesgo de una nueva revascularización.

En nuestro estudio todos los pacientes que tenían un FFR en zona boderline de 0,81 -0,82 con adenosina IC 80 y 150 mcg tuvieron que ser revascularizados por presentar un FFR \leq 0,80 con adenosina IV y no hubo ningún evento adverso en el seguimiento.

7.8. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISCREPANCIA ENTRE ADENOSINA IC E IV

No hemos encontrado en la bibliografía existente estudios que hayan indagado en mecanismos que influyan en la discrepancia entre el valor del FFR obtenido mediante adenosina intracoronaria o intravenosa. Hemos adelantado tres factores desde el punto de vista de la fisiología coronaria que pueden tener un impacto sobre dicha discrepancia: el soporte colateral al vaso estudiado, el orden de rama de bifurcación en el que se encuentra la estenosis, y la severidad angiográfica de la estenosis.

Los resultados del presente estudio no han logrado encontrar una influencia del grado de soporte colateral, expresado como índice de flujo colateral de acuerdo al método utilizado por otros autores ⁽³¹⁾, y la discrepancia entre el valor del FFR obtenido mediante adenosina intracoronaria o intravenosa. Es posible que estos hallazgos estén influidos por el hecho de que nuestra población de estudio está formada por pacientes con estenosis intermedias, en las cuales el soporte colateral no esté muy desarrollado.

En la presente tesis hemos objetivado una influencia significativa del porcentaje de estenosis interrogada en la discrepancia entre el FFR con adenosina IC e IV. La explicación se basa en que la resistencia asociada a un mayor grado de estenosis podría impedir la llegada de una cantidad de adenosina al lecho distal suficiente como para inducir una hiperemia adecuada. En tal caso, el bolo de adenosina intracoronario se distribuiría preferentemente hacia otras ramas con flujo conservado. Cabe plantear la relevancia de estos hallazgos para la valoración con FFR de estenosis más severas que, en

contextos como la enfermedad multivazo, están siendo objeto de estudio con guía de presión.

También hemos encontrado que el orden de bifurcación de la rama en la que se encuentra la estenosis influye en la discrepancia entre el valor del FFR obtenido mediante adenosina intracoronaria o intravenosa. Nuestra hipótesis para este hallazgo es, nuevamente, una distribución del bolo intracoronario en la estructura ramificada del árbol arterial que implicaría una disminución de la cantidad de adenosina asociada al aumento del orden de rama.

7.9. INDUCCIÓN DE HIPEREMIA MÁXIMA UTILIZANDO UNA VÍA VENOSA CENTRAL POR ACCESO ANTECUBITAL

Un aspecto original de nuestro estudio a efectos de la metodología es la administración de adenosina IV a través de un catéter central introducido a través de una vena periférica del antebrazo. Sabemos que la inducción de hiperemia con adenosina IV se debe realizar por un vía central siendo actualmente el “gold standard “. Cada vez más laboratorios de Hemodinámica utilizan la vía radial para la realización de coronariografías, la canulación de una vía central femoral resulta dificultosa y prolonga más el procedimiento. Se ha probado la administración de adenosina por vía periférica a través de una vena antecubital de gran tamaño, el inconveniente es que las venas del antebrazo con áreas seccionales grandes tienen una velocidad de flujo baja provocando

una inactivación de la adenosina ya que esta tiene una semivida media corta. El primer estudio comparando la vía periférica y la vía central para inducción de hiperemia es de un grupo alemán, Lindstaedt et al⁽⁷¹⁾ han comparado la administración de 140 y 170 mcg/kg/min de adenosina por vía periférica con la adenosina IV a dosis 140mcg/kg/min por una vena central femoral en 50 pacientes obteniendo el resultado que la adenosina por vía periférica a 140 mcg/kg /min es menos efectiva que la adenosina administrada por vía femoral. Pero la adenosina por vía periférica a dosis más alta a 170mcg/kg/min induce una respuesta hiperémica similar a adenosina administrada por vía femoral a 140 mcg/kg/min. El problema es cuando el FFR está entorno a 0,80 que fue en el 10% de los pacientes, en este caso la vía de administración de adenosina por una vía venosa antecubital puede infraestimar la severidad de la estenosis al no inducir una hiperemia máxima y tener influencia negativa sobre el tratamiento a elegir.

Dos estudios dirigidos por Seo et al⁽⁷⁰⁾ y Scott et al⁽⁷²⁾ compararon la adenosina por una vena periférica con la adenosina por una vena femoral central obteniendo una eficacia equivalente para inducir hiperemia máxima. Ante estos datos contradictorios para la inducción de hiperemia por vía periférica, creemos que nuestro método de inducción de hiperemia por una vía periférica antecubital convirtiéndola en una vía central es factible y exento de complicaciones locales. Se realizó con éxito en todos los pacientes sin ninguna complicación asociada.

7.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta algunas limitaciones.

No se ha medido flujo máximo coronario con guía doppler para documentar el estado de hiperemia máxima con cada dosis de adenosina intracoronaria. Las conclusiones sobre el grado de hiperemia inducido por las distintas dosis de adenosina utilizadas se basan en variaciones en el valor del FFR, y no en mediciones de flujo o velocidad de flujo coronario.

El número de casos positivos $\text{FFR} \leq 0,80$ es pequeño lo que limita la posibilidad de sacar conclusiones definitivas sobre la influencia del flujo colateral en la discrepancia entre la adenosina intracoronaria e intravenosa. Dado que sólo se realizó la determinación del flujo colateral en las estenosis en las que estaba indicado realizar angioplastia coronaria, el número de casos en los que se pudo estimar el soporte colateral fue limitado.

Las conclusiones extraídas son aplicables a estenosis intermedias (el contexto más frecuente de utilización del FFR) pero no necesariamente a estenosis con mayor grado de severidad ($>70\%$) donde pueda existir un mayor desarrollo de circulación colateral.

Nuestros hallazgos en relación a la influencia del orden de rama coronaria sobre la discrepancia entre el valor del FFR obtenido mediante adenosina intracoronaria o intravenosa están limitados por el número de casos de estenosis con número de orden de bifurcación 1 y 3.

En nuestro laboratorio de Hemodinámica el número de FFR realizadas por año no sobrepasa las quince, por lo que nos resultó muy difícil reunir un número elevado de casos.

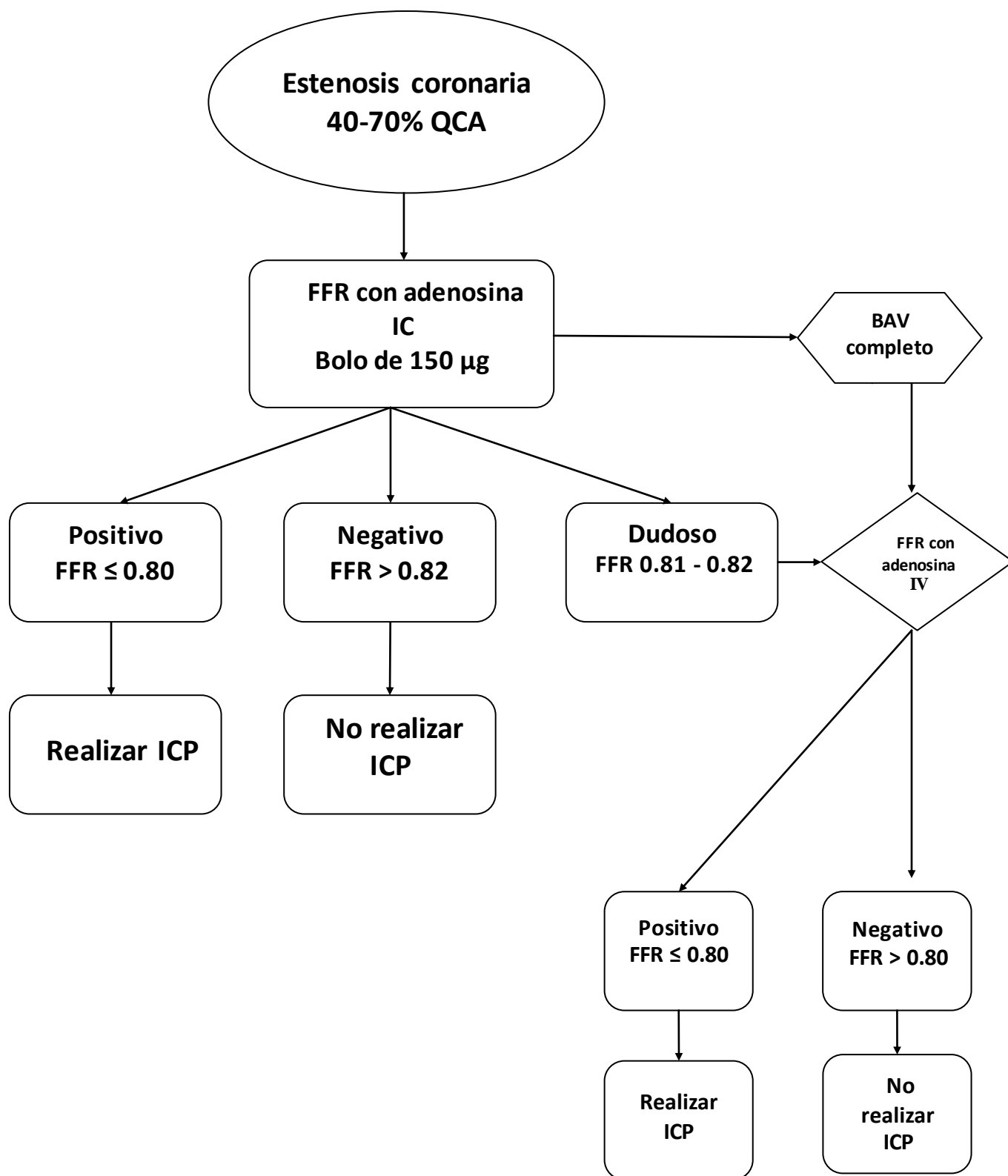
7.11. PROPUESTA DE ACTUACIÓN PARA DETERMINAR FFR EN LAS ESTENOSIS INTERMEDIAS

A nivel práctico hemos establecido una propuesta de actuación ante una estenosis intermedia de 40-70% por angiografía sin isquemia documentada, se calcula FFR con adenosina IC 150mcg si es superior a 0,82 no se procede a ICP (se ha elegido el umbral de 0,82 al obtener con la curva COR si utilizamos el umbral de 0,82 una sensibilidad de 0,89 , especificidad de 0,96 y una probabilidad de error del 6%).

Si el FFR es \leq a 0,80 se realiza ICP sobre dicha estenosis. En caso de FFR con adenosina 150mcg IC entre 0,81 - 0,82 se recomienda inducir hiperemia con adenosina IV a 140 mcg /kg/min por una vía periférica antecubital convertida en vía central. Si el FFR obtenido es \leq igual 0,80 se procede a la angioplastia y si FFR $>0,80$ se mantiene al paciente con tratamiento médico.

PROPUESTA DE ACTUACIÓN ANTE UNA ESTENOSIS INTERMEDIA

BASADA EN NUESTROS RESULTADOS



NOTA: Si intolerancia o contraindicación para adenosina IC e IV, se recomienda inducción de hiperemia con nitroprusiato IC a dosis de 0,6 mcg/kg máximo 100mcg en bolo.

VIII.CONCLUSIONES

Se exponen como conclusiones de la presente tesis doctoral las siguientes:

1. Los valores de FFR obtenidos con la dosis de adenosina IC 150 mcg mostraron el mejor grado de concordancia con los obtenidos con la adenosina intravenosa a dosis de 140mcg/kg/min (valores de referencia).
2. El acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis entre las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV no es continuo a lo largo de todo el espectro de FFR disminuye de forma marcada en la zona gris de FFR(0,75-0,80).
3. La dosis de adenosina IC propuesta para la determinación de FFR es la de 150 mcg al tener el menor número de falsos negativos, ser segura y presentar el porcentaje más alto (50%) de acuerdo con la adenosina IV en la clasificación de las estenosis en la zona gris.
4. La discrepancia en los valores de FFR obtenidos con adenosina IC e IV está influida por el porcentaje de estenosis y el orden de rama en el que se encuentra la estenosis interrogada, mientras que la magnitud del flujo colateral no influye de forma significativa en dicha discrepancia.

IX. *RESUMEN*

INTRODUCCIÓN

El FFR (siglas en inglés de la reserva fraccional de flujo) se ha convertido los últimos años en la modalidad de valoración fisiológica de la circulación coronaria con mayor aplicación clínica y constituye el objetivo de investigación de esta tesis. Al igual que otras técnicas de diagnóstico intracoronario, el FFR se desarrolló buscando una solución alternativa a las limitaciones de la angiografía como técnica de valoración de la circulación coronaria. La interpretación visual de la coronariografía es el método más ampliamente utilizado para evaluar la severidad de las estenosis coronarias, sin embargo no proporciona información funcional sobre dichas estenosis que es de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas. Vamos a revisar algunos conceptos básicos sobre la circulación coronaria y los fundamentos teóricos de la guía de presión, para poder comprender su utilidad como herramienta en la valoración funcional de las estenosis coronarias. El árbol arterial coronario desde el punto de vista funcional puede dividirse en dos compartimentos, uno de conductancia constituido por las arterias coronarias epicárdicas y otro de resistencia representado por las arteriolas y los capilares. La microcirculación coronaria tiene como papel fundamental asegurar un aporte adecuado de flujo sanguíneo al miocardio mediante diferentes mecanismos en función de las condiciones fisiológicas cambiantes. Está formada por pre-arteriolas y arteriolas (diámetro inferior a 100 micras) que son las responsables en mayor parte del control de la resistencia coronaria. Dos factores determinantes del flujo coronario son la presión coronaria arterial y el consumo miocárdico de oxígeno. A la capacidad para mantener un flujo coronario constante a pesar de los cambios de la presión

aórtica se le denomina autorregulación del flujo coronario. Si bien la relación entre flujo coronario y demanda metabólica es casi lineal, la relación entre presión y flujo coronario en las arterias coronarias no lo es, salvo en situación de hiperemia máxima (vasodilatación máxima) donde la relación presión/flujo es lineal.

En presencia de una estenosis coronaria el flujo coronario para situaciones de reposo permanece constante hasta que la estenosis supera el 90% del diámetro. Sin embargo el flujo máximo coronario empieza a disminuir a partir de una estenosis del 50% del diámetro.

A la capacidad de aumentar el flujo coronario en respuesta a un estímulo hiperémico se llama reserva coronaria. En presencia de estenosis coronarias pueden desarrollarse vasos colaterales o más concretamente una activación de vasos colaterales preexistentes que buscan preservar la perfusión miocárdica en los segmentos dependientes del vaso estenótico. Varios factores ambientales, genéticos, de crecimiento, clínicos (duración de la angina) angiográficos (grado de estenosis) van a ser determinantes en el desarrollo de la circulación colateral.

Reserva fraccional de flujo miocárdico (FFR)

Se define como el índice de flujo máximo coronario durante hiperemia máxima en una arteria con una estenosis y el flujo máximo flujo que tendría dicha arteria si no existiese esta estenosis. El FFR no se altera por el estado contráctil, la frecuencia cardíaca ni por cambios de presión sanguínea. El principio fundamental sobre el que se basa es que durante hiperemia máxima la relación presión / flujo es lineal en el árbol coronario. Por este motivo la proporción entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre

los flujos correspondientes a dichas presiones. Se calcula como cociente entre la presión distal a la estenosis y la presión proximal a la estenosis: $FFR = P_d/P_a$. El FFR es un índice específico para la evaluación de la severidad de una estenosis coronaria siendo altamente reproducible. Es independiente de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y de la contractilidad. Tiene un valor único e inequívoco de 1 para todos los pacientes y para todas las arterias coronarias. Se considera un valor de FFR inferior a 0,75 para discriminar las lesiones funcionalmente significativas capaces de inducir isquemia con una zona gris entre 0,75-0,80. El FFR proporciona una información conjunta sobre el flujo anterógrado a través de la estenosis y sobre el aporte colateral que recibe el territorio miocárdico dependiente de la arteria a estudio: en vasos con soporte colateral importante el efecto relativo de la estenosis sobre la perfusión en dicho territorio es menor obteniendo valores altos de FFR. De forma similar, el tamaño del territorio perfundido distal a la estenosis influye en el resultado del FFR, cuanto más grande el territorio a perfundir mayor flujo y gradiente de presión en hiperemia máxima.

VALIDACIÓN DE LA FFR

La validación del FFR se ha realizado con estudios de detección de isquemia no invasivos como ECG de esfuerzo, SPECT y ecocardiografía de estrés con dobutamina. Un valor de $FFR < 0,75$ identifica una estenosis funcionalmente significativa en relación con isquemia miocárdica inducible con una sensibilidad del 88%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y probabilidad de acierto del 93%. Se acepta la existencia de una zona gris que se sitúa en el rango 0,75-0,80 y estudios recientes como el FAME han adoptado como punto de corte para la toma de decisiones en 0,80.

Es una técnica segura con dos limitaciones principales la inducción de hiperemia submáxima y los problemas técnicos inherentes a la medición del FFR.

APLICACIÓN CLÍNICA

La valoración funcional de las lesiones intermedias 40-70% de las arterias coronarias es una de las principales aplicaciones de la guía de presión FFR .Se utiliza también la FFR en la valoración funcional de las lesiones intermedias de tronco coronario izquierdo así como las lesiones coronarias en tándem, enfermedad difusa coronaria, en la angina inestable y el SCASEST. Los estudios DEFER, FAME I,FAME II,RIPCORDER han demostrado la utilidad clínica de la FFR.

Basado en estos estudios la Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías del 2014 sobre revascularización miocárdica otorgan a la FFR el grado de recomendación CLASE IA para la realización de ICP guiada por FFR sobre las lesiones intermedias cuando no se disponga de evidencia objetiva de isquemia miocárdica .

INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE HIPEREMIA CORONARIA

Es un punto clave de gran importancia,para la valoración de la repercusión funcional de una estenosis coronaria concreta la inducción de hiperemia con una vasodilatación máxima de la microcirculación es un requisito imprescindible para las mediciones de FFR .En presencia de una estenosis coronaria y en situación de hiperemia máxima la relación presión flujo es lineal , lo que nos permite obtener información sobre el flujo coronario desde

mediciones de presiones coronarias. No alcanzar la hiperemia máxima implica infraestimar la severidad de una estenosis coronaria con unas consecuencias clínicas negativas para el paciente.

La inducción de hiperemia máxima se realiza con varios agentes vasodilatadores : dipiridamol, papaverina, el más utilizado es la adenosina por vía intracoronaria o intravenosa, ATP, nitroprusiato, dobutamina, nicorandil y regadenoson.

Recientemente han surgido dos índices para estudiar funcionalmente lesiones intermedias coronarias sin necesidad de administrar fármacos para inducir hiperemia que son el cociente de presiones en el intervalo diastólico libre de ondas o iFR en inglés (instantaneous wave free ratio) y el cociente de presiones Pd/Pa basal con el propósito de fomentar el uso de la guía de presión.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Uno de los factores que puede explicar el número reducido de procedimientos con guía de presión es la incomodidad para inducir hiperemia por vía central sobretodo cuando se utiliza el acceso radial. El uso de adenosina intravenosa por una via central ha sido validado como el método estándar para determinar el FFR al inducir una hiperemia global pero tiene varios inconvenientes: la canulación de un via venosa central, la preparación de la infusión con el consiguiente incremento del tiempo de procedimiento, los efectos secundarios(disnea, dolor torácico) y el coste (se precisan varios viales de adenosina).

En la práctica diaria muchos cardiólogos utilizan bolos de adenosina intracoronaria para inducir una hiperemia selectiva y determinar la reserva fraccional de flujo (FFR) al ser más facil de administrar, barata y tiene escasos efectos secundarios.

Sabemos actualmente que la adenosina intracoronaria también tiene algunas desventajas:

- No induce una hiperemia máxima con las dosis de adenosina recomendadas por los estudios de validación de FFR. La dosis óptima de adenosina intracoronaria que es segura y produce la máxima hiperemia coronaria no está establecida .
- La técnica de administración del bolo intracoronario de adenosina tiene crucial importancia y determina al final el valor de la FFR.
- La adenosina intracoronaria no clasifica de forma correcta las estenosis como funcionalmente significativas cuando el FFR se encuentra dentro de la zona gris.

Discrepancias en cuanto al grado de hiperemia

Si bien varios estudios (Jeremias et al Casella et al Koo et al Leone et al) han demostrado la superioridad de la administración de adenosina intravenosa (hiperemia global) sobre la adenosina intracoronario (hiperemia selectiva) para inducir hiperemia máxima, hay otros estudios (De Bruyne et al, Seo et al) que han determinado un grado hiperemia equivalente entre las dos vías de administración de adenosina.

Existen otros autores (Murtagh et al ,Lopez Palop et al, Cubero et al Casella et al , Leone et al) que han sugerido que un incremento de la dosis de adenosina intracoronaria podría proporcionar valores de FFR similares o incluso inferiores a los obtenidos con la administración intravenosa pero esto no ha sido validado con tests no invasivos.

Causas subyacentes a la discrepancia entre los dos métodos de inducción de hiperemia

Desde este punto de vista, no se han realizado estudios que investiguen cuales son las causas subyacentes a la discrepancia entre ambos modos de administración de adenosina. Nos llama poderosamente la atención que no se haya indagado en la discrepancia entre los dos vías de administración , no sólo la cantidad del fármaco administrado parecer influir en dicha discrepancia pero sospechamos que hay otros factores de la fisiología coronaria que pueden tener una influencia decisiva .

Podría aducirse que los siguientes factores pueden jugar un papel en dicha discrepancia:

- Diferencias en la extensión de la hiperemia miocárdica obtenida con ambos métodos: siendo una hiperemia más selectiva con adenosina intracoronaria mientras la hiperemia es más global con la adenosina intravenosa favoreciendo una reducción del aporte colateral por lo tanto un valor de FFR más bajo.
- Orden de rama de bifurcación: el árbol coronario tiene una estructura ramificada la distribución del bolo de adenosina intracoronaria será heterogenea obteniendo una hiperemia submáxima.
- La severidad de la estenosis aumentando la resistencia dentro del árbol coronario podría favorecer la llegada de menor cantidad de adenosina al lecho distal con un impacto sobre el valor final del FFR.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La discrepancia entre los valores de FFR obtenidos con la administración de adenosina intracoronaria e intravenosa no está influenciada sólo por la dosis de administración sino por otros factores como el porcentaje de estenosis , el orden de rama de bifurcación y el flujo colateral.

OBJETIVOS

- Establecer si las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina intracoronaria causan el mismo grado de hiperemia que la dosis estandar de 140 mcg/ kg/ min de adenosina intravenosa (vía y dosis “gold standard “) para la determinación de la FFR.
- Evaluar los factores que influyen en la discrepancia entre el FFR con adenosina intracoronaria y el FFR con adenosina intravenosa.
- Explorar el uso rutinario de la vía venosa periférica como acceso a una vía central para la administración de adenosina intravenosa , facilitando así la inducción de hiperemia global para los procedimientos de cardiología intervencionista por vía radial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se aplica dos métodos de inducción de hiperemia coronaria máxima a los participantes para determinar la reserva fraccional de flujo .La población del estudio está integrada por un grupo de 31 pacientes sometidos a coronariografía durante el período 2011-2014 en el Hospital General Universitario de Albacete que presentan una estenosis coronaria intermedia(QCA 40-70%) susceptible de valoración

funcional invasiva con FFR para decidir si está indicado su revascularización percutánea.

Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años, presencia de una estenosis coronaria intermedia (40-70% por angiografía QCA:quantitative coronary angiography), consentimiento informado firmado. Los criterios de exclusión: presencia de un síndrome coronario agudo de menos de 5 días (al presentar alteración de la microcirculación), contraindicaciones para adenosina: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50l/min) y estenosis secuenciales en el vaso coronario objeto del estudio.

Se realizó inducción de hiperemia coronaria para determinar FFR en 33 estenosis intermedias con dosis de adenosina IC de 20, 40, 80 y 150 mcg posteriormente se administró adenosina IV durante dos minutos a dosis de 140mcg /kg/min por vía periférica reconvirtiéndola en un acceso central. Esta técnica innovadora para la administración de adenosina por vía intravenosa ha sido aplicada por primera vez en nuestro estudio.

Sólo en los casos de FFR obtenido \leq a 0,80, donde estaba indicado realizar angioplastia se evaluó el aporte colateral realizando una primera dilatación con balón obteniendo la presión de oclusión (Pw) ,el IFC basal (índice de flujo colateral definido como ratio entre presión de oclusión y presión aórtica) y una segunda dilatación con hiperemia con adenosina intravenosa para el IFC con hiperemia. Se analizó la discrepancia global entre las medidas de FFR IC y FFR IV calculando el ratio FFR_{ic} / FFR_{iv} (un valor más alejado de 1 indica mayor discrepancia). El cálculo de la discrepancia entre las medidas de FFR IC

con FFR IV se ha realizado sólo para la dosis de 20 mcg de adenosina IC para resaltar claramente la discrepancia si la hubiese.

La angiografía coronaria cuantitativa se realizó con un programa digital validado de detección de bordes (CAAS II 4.1 para Windows, Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Bajos). El catéter guía calibrado fue utilizado para calcular el diámetro de referencia y el diámetro luminal mínimo, así como el porcentaje de estenosis (cociente entre ambos). Se han recogido los datos clínicos y angiográficos de la muestra así como el orden de rama de bifurcación que corresponde al número de bifurcaciones previas a la estenosis, si no hay ninguna bifurcación sería Orden de rama 1, si tenemos una bifurcación con un vaso de diámetro superior a 2,5 mm: Orden de rama 2 y finalmente si tenemos dos bifurcaciones antes de la estenosis Orden de Rama 3.

RESULTADOS

Las características clínicas de la muestra se muestran en la siguiente tabla.

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Edad (años) | 69 ± 9 |
| Sexo (hombres) | 29 (93%) |
| Factores de riesgo | |
| HTA | 27 (82%) |
| Dislipemia | 16 (48%) |
| Tabaquismo | 19 (58%) |
| Diabetes | 17 (53%) |
| Indicación de coronariografía | |
| Angina estable | 14(45%) |
| Angina inestable | 9 (29%) |
| SCASEST | 4(12,9%) |
| SCACEST | 1 (3,2%) |
| Disfunción VI | 2 (6,45%) |
| TVMNS | 1 (3,2%) |
| Pruebas de detección de isquemia | |
| | 6 (19,3%) |

Los datos angiográficos se recogen en esta tabla.

| | |
|---|---------------|
| Número de estenosis | 33 |
| Flujo TIMI grado III | 100% |
| Vaso | |
| DA | 20 (61%) |
| CX | 5 (15%) |
| CD | 6 (18%) |
| TCI | 1 (3%) |
| Diagonal | 1 (3%) |
| QCA | |
| Diámetro de referencia (mm) | 2,93(2,5-3,4) |
| Diámetro luminal mínimo (mm) | 1,28(0,9-1,7) |
| % estenosis | 56±8 |
| Orden de Rama (localización estenosis) | |
| Orden1 (proximal) | (5)15% |
| Orden2 (medial) | (27)82% |
| Orden 3 (distal) | (1)3% |

No hubo complicaciones durante los procedimientos. Se registró un caso de BAV completo transitorio con 80mcg de adenosina IC que imposibilitó la administración de 150 mcg de adenosina IC. De las 33 estenosis estudiadas el 73% tenían un FFR >0,80 y el 27% con un FFR ≤ 0,80 fueron sometidas a ICP.El porcentaje de estenosis con FFR≤ 0,80 aumentó con la pauta incremental de adenosina IC (9%,12%,12%,21% con 20, 40, 80, 150 mcg de adenosine respectivamente). En efecto , la reducción del número de falsos negativos se relacionó con el incremento de las dosis de adenosina IC(18%,15%,15%,6% con 20, 40 , 80, 150 mcg de adenosina respectivamente).

Se objetivó una correlación lineal entre los valores de FFR con las distintas dosis de adenosina IC 20, 40, 80, 150 mcg y el FFR medido con adenosina IV. Los valores medios de FFR con adenosina IC 20, 40 80 y 150 mcg fueron $0,88 \pm 0,06$; $0,87$; $0,86 \pm 0,07$; $0,85 \pm 0,08$ y con adenosina IV $0,83 \pm 0,09$ $p = 0,04$. Las medias de FFR con las diferentes dosis de adenosina fueron significativamente mayores que la media de FFR con adenosina IV. Se observó una mayor correlación entre el FFR intravenoso y el FFR intracoronario en las dosis más altas de adenosina IC.

La curva COR entre el FFR con las diferentes dosis de adenosina y el FFR con adenosina IV mostró que para un punto de corte FFR 0,82 para 150 mcg de adenosina IC en comparación con la adenosina IV obtenemos una sensibilidad del 89% con una especificidad del 96% y una probabilidad de error del 6%. Las gráficas de Bland Altman mostraron un estrechamiento de los límites de concordancia con el incremento de las dosis de adenosina IC tanto es así que tenemos el menor sesgo con la dosis más alta de adenosina 150 mcg. Hubo un gran acuerdo entre FFR IC e IV en cuanto a la clasificación de las estenosis (Kappa de Fleiss=0.67, $p < 0.001$). Si nos fijamos en la zona gris 0,75-0,80 sólo el FFR con adenosina IC de 150mcg tiene un porcentaje de acuerdo del 50% con el FFR IV mientras para el resto de las dosis de adenosina IC este porcentaje de acuerdo entre FFR IC e IV es muy bajo.

Se ha obtenido una diferencia significativa entre los tres grupos de número de orden y el índice $\text{FFR}_{\text{ic}}/\text{FFR}_{\text{iv}}$ que mide la discrepancia entre FFR_{IC} e IV . Cuanto mayor era el número de orden de bifurcación, más alto era el índice $\text{FFR}_{\text{ic}}/\text{FFR}_{\text{iv}}$ por tanto hubo una influencia significativa del número de orden en la discrepancia entre FFR con adenosina IC e IV .

El valor medio de IFC con hiperemia fue ligeramente inferior al valor medio de IFC basal con una diferencia significativa. IFC basal y el índice $\text{FFR}_{\text{ic}}/\text{FFR}_{\text{iv}}$ no estaban relacionados. El robo colateral no influyó en la discrepancia entre FFR con adenosina IC e IV .

Se obtuvo una correlación lineal entre el porcentaje de estenosis y el índice $\text{FFR}_{\text{ic}}/\text{FFR}_{\text{iv}}$ $r=0,35$ con $p<0,042$, de manera que cuanto más elevado el porcentaje de estenosis mayor era el índice de discrepancia $\text{FFR}_{\text{ic}}/\text{FFR}_{\text{iv}}$, confirmando la influencia significativa del porcentaje de estenosis en la discrepancia entre FFR_{ic} y FFR_{iv} .

Nuestro nuevo método de inducción de hiperemia por una vía periférica convirtiéndola en una vía central se realizó con éxito en todos los pacientes sin ninguna complicación asociada.

CONCLUSIONES

1. Los valores de FFR obtenidos con la dosis de adenosina IC 150 mcg mostraron el mejor grado de concordancia con los obtenidos con la adenosina intravenosa a dosis de 140mcg/kg/min (valores de referencia).
2. El acuerdo en la clasificación de la severidad de las estenosis entre las dosis de 20, 40, 80 y 150 mcg de adenosina IC y la adenosina IV no es continuo a lo largo de todo el espectro de FFR disminuye de forma marcada en la zona gris de FFR(0,75-0,80).
3. La dosis de adenosina IC propuesta para la determinación de FFR es la de 150 mcg al tener el menor número de falsos negativos, ser segura y presentar el porcentaje más alto (50%) de acuerdo con la adenosina IV en la clasificación de las estenosis en la zona gris.
4. La discrepancia en los valores de FFR obtenidos con adenosina IC e IV está influida por el porcentaje de estenosis y el orden de rama en el que se encuentra la estenosis interrogada, mientras que la magnitud del flujo colateral no influye de forma significativa en dicha discrepancia.

X. SUMMARY

INDUCTION OF CORONARY HYPEREMIA FOR FRACTIONAL FLOW RESERVE INVASIVE MEASUREMENTS

INTRODUCTION

During the past decade, the physiological assessment of coronary artery disease has become increasingly important in both clinical and research applications.

Even though coronary angiography is still the most used tool in the diagnosis of coronary artery disease, it has a major limitation that it cannot fully characterize the clinical significance of coronary stenosis. Even with numerous angiographic angulations to reveal the lesion in its best view, the significance of coronary stenosis, especially for an intermediate narrowing (40-70% diameter narrowing) can not be accurately determined. Measurements of coronary pressure and flow provide information complementary to the anatomic characterization of coronary artery disease. Such physiological data obtained during the angiographic procedure can facilitate and make more objective the decisions about the best convenient therapy. A brief review of coronary flow and pressure will be helpful for our work.

The coronary artery circulation is composed of epicardial vessels, small arteries, arterioles and the capillary system. The epicardial coronary arteries are called conductance vessels, they do not create any significant resistance to blood flow. The arteries of less than 400 μ m are also called the resistive vessels, adjustment of coronary resistance occurs principally at this point. Resistive vessels are able to vasodilate under physiological and pharmacological stress. This modulation of resistance is important for matching myocardial blood flow to variable energy requirements. Myocardial ischemia results from an imbalance between myocardial oxygen demand and supply. Coronary blood flow provides

the needed oxygen supply and normally increases from a resting level to maximum level in response to an increase in myocardial oxygen demand from exercise or pharmacological hyperemic stimuli.

Autoregulation maintains the basal coronary flow at a constant level in response to changing pressure and oxygen demand. The increase of coronary blood flow from baseline to maximal flow in response to a hyperemic stimulus is called the coronary flow reserve (CFR).

The physiological effect of a coronary stenosis also depends on the degree to which the resistance to flow can be compensated by the dilatation of the microcirculation distal to the stenosis. Resting coronary flow is not impaired by mild or moderate stenoses and is maintained by normal vasodilatory autoregulation of the microcirculation. As shown by Gould and coworkers, resting coronary blood flow remains constant until the coronary stenosis exceeds 85% of the normal segment diameter. However, unlike resting flow, maximal hyperemic coronary blood flow begins to decline when diameter stenosis exceeds 50%. The coronary flow reserve is abolished when diameter stenosis is more than 90%. The concept of coronary flow reserve is essential for physiology coronary techniques.

Fractional Flow Reserve FFR

Is defined as the ratio of the hyperemic flow in a stenotic coronary to the hyperemic flow in the same artery in the hypothetical case in which there is no stenosis present. FFR expresses maximum hyperemic blood flow in a stenotic vessel as a fraction of normal maximal blood in that vessel. FFR is calculated from intracoronary and aortic pressure measurements obtained during maximal hyperemia with this equation : $FFR = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$, or P_v is negligible $FFR = \frac{P_d}{P_a}$ in which P_a is the aortic pressure, P_d is the distal coronary pressure

across the stenosis, and P_v is the mean central pressure. It may be clear that FFR is a ratio of two flows: the maximum myocardial flow in the stenotic territory divided by the maximum myocardial flow in the same vessel should the stenosis not be present. The ratio of two flows is expressed as the ratio of two pressures because in maximal hyperemia the relationship between myocardial flow and pressure is linear. That's why it is important to induce maximal hyperemia for FFR measurements. FFR of 0,60 means that the maximum blood flow to the myocardial distribution of the respective artery only reaches 60% of what it would be if the artery were completely normal. So FFR is linearly related to maximum blood flow, is a lesion specific index of epicardial stenosis severity. It is independent of heart rate, blood pressure and contractility. FFR has an unequivocal normal value of 1 for every patient, every coronary artery and every myocardial distribution. It has clear cutoff points for decision making, FFR inferior to 0,75 is associated with inducible ischemia (specificity 100%), the stenosis is for PCI and FFR superior to 0,80 indicates absence of inducible ischemia (sensitivity 90%) so we can defer PCI. FFR takes into account the contribution of collateral flow to myocardial perfusion and myocardial mass. It can be applied in single and multivessel disease. There is no need for a normal control artery to compare with. FFR can be easily obtained at diagnostic and interventional procedures by the of mean hyperemic distal coronary pressure and aortic pressure: $FFR = P_d/P_a$.

Validation and threshold of ischemia

Pijls et al have demonstrated that the FFR best cut-off value defined as the value with the highest level of sensitivity and specificity is 0,75 in 45 patients with moderate coronary stenosis. FFR values inferior to 0,75 are associated with ischemic stress testing with high sensitivity 88%, specificity 100%, positive

predictive value 100%, the negative predictive value 88% and the accuracy 93%. FFR values superior to 0,80 are associated with negative ischemic results with a predictive accuracy of 95%.

A small zone of FFR uncertainty(0,75-0,80) remains and clinical judgment is necessary. The FAME study used an FFR ischemic cut-off value of 0,80 in order to avoid leaving without PCI ischemic moderate lesions. The same FFR cut-off value of 0,80 was adopted by Legalery et al for guiding PCI in moderate lesions.

Limitations of FFR

From the technical point of view, there are two most important pitfalls : submaximal hyperemia that underestimates the stenosis severity and guiding catheter issues (deep engagement or damping, sideholes, electrical drift).

Outcome of using FFR for intermediate lesions

The clinical outcome studies :Defer,Fame I,Fame II,Ripcord indicate that measuring FFR optimises the benefit of PCI and distinguishes stenoses responsible for ischemia from no functional ones. FFR improves clinical outcomes and saves resources compared with angiography guided PCI. Consequently ,the European Society of Cardiology has given to FFR a class IA recommendation for assessment of hemodynamically relevant coronary lesions in stable patients when evidence of ischemia is not available.

Induction of hyperemia

Achievement of maximal hyperemia is a prerequisite for FFR measurement.

The pharmacological options for inducing maximal hyperemia during FFR measurements are papaverine , dipyridamol , ATP, sodium nitroprusside,

dobutamine, nicorandil and recently regadenoson. **A novel index**, the iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio), derived from resting diastolic intracoronary pressures, was proposed as a vasodilator independent index of coronary stenosis severity. This index is based on the assumption that myocardial resistance during a diastolic wave free period is equivalent to the average resistance during maximal hyperemia. The comparative studies between FFR and iFR showed a significant correlation however the use of adenosine is still necessary for decision making in 35% of cases and the potential impact of this index on outcome awaits further validation.

Intravenous adenosine through a central vein is currently considered the gold standard approach in achieving maximal hyperemia. Indeed the IV route provides several advantages: the induction of a prolonged vasodilator stimulus allowing the achievement of a stabilization of pressure traces and the possibility to perform a pressure wire pullback in case of multiple lesions or diffuse coronary artery disease and ostial lesions. On the other hand, intravenous adenosine administration is a time consuming and costly procedure it is not suitable for radial approach, requires a central vein and the patients often experience the typical known side effects related to systemic adenosine infusion. Conversely, IC adenosine administration allows a rapid and easy procedure that requires a much lower amount of adenosine, thus also reducing costs. Intracoronary adenosine represents a valuable alternative to IV adenosine in daily practice allowing the delivery of a higher drug concentration into the coronary circulation, reducing the occurrence of systemic symptoms and costs. Nevertheless, it is surprising that despite its wide use, little information is available about the optimal dose and the validity of this approach. A recommended dose for intracoronary adenosine is not yet established. FFR measurements with

intracoronary adenosine are higher by 0,05 compared with IV adenosine as demonstrated by Jeremias et al in 8,3% of lesions having an impact on the optimal treatment because we can overestimate the FFR and underestimate the severity of the stenosis. This is more important when the FFR is in the range of 0,75-0,80. In order to explain this discrepancy between FFR measurements with IC and IV adenosine, our work is the first study to our knowledge that advanced three factors related to the coronary physiology that can influence the FFR determinations with IC and IV adenosine.

The extent of myocardial hyperemia resulting from selective IC or IV administration of adenosine may result in variable degree of coronary collateral steal obtaining lower values of FFR with IV adenosine. Another possible explanation is coronary branching may lead to unequal distribution of the intracoronary adenosine bolus. As a result of this, incomplete hyperemia can occur in myocardium vascularized by branches of higher order because of coronary branch steal. And finally the increase in epicardial resistance associated with the severity of the stenosis can influence the distribution of IC adenosine dose, thus leading to incomplete hyperemia downstream the stenosis and may have an impact on this discrepancy.

HYPOTHESIS

The discrepancy between FFR measurements with intracoronary and intravenous adenosine is not influenced only by the administration dose but by other factors like the percentage of stenosis, the coronary branching order and collateral steal.

OBJECTIVES

1-To establish if the intracoronary 20, 40, 80 , 150 mcg doses of adenosine induce the same degree of hyperemia as the intravenous adenosine at the dose of 140 mcg/kg/min for FFR measurements.

2-To evaluate the factors that influence the discrepancy between FFR with intracoronary and intravenous adenosine .

3-To explore the use of a peripheral vein reconverted into a central access for intravenous adenosine infusion. Novel technique suitable for radial approach not used previously to our knowledge.

METHODS

Study population

A total of 31 patients with 33 intermediate coronary stenoses were prospectively enrolled. 29 male and 2 female with medium age of 69 years .The inclusion criteria were: age superior to 18, presence of an intermediate stenosis (40-70% by QCA: quantitative coronary angiography), signed informed consent. The exclusion criteria : Acute coronary syndrome of less than 5 days, contraindications to adenosine administration: asthma , bradycardia heart rate inferior to 50 beats/min, chronic obstructive pulmonary disease, sequential stenosis in the coronary artery.

Study protocol

Coronary angiography was performed by the radial approach. After the identification of the stenosis, quantitative coronary angiography was performed using an Automated Coronary Analysis package measuring the minimal luminal diameter, reference diameter and percent diameter stenosis. If the stenosis diameter is between 40-70% pressure wire (Aeris Radi) was introduced through a 6F guiding catheter into the coronary artery. Previously 5000 IU of heparin and intracoronary nitroglycerin 0,2mg were administered. A zero is done with the pressure wire and the aortic pressure. The pressure wire was advanced to the distal tip of the catheter with the pressure sensor positioned out of the catheter to verify equalization between the pressure recorded through the catheter and the pressure wire. The pressure sensor was placed beyond the stenosis site. Intracoronary administration of adenosine was performed only after ensuring adequate cannulation of the coronary ostium. Special attention was paid to avoiding arterial pressure damping of the measured coronary guide pressure. Distal coronary and aortic pressure were measured at baseline and at hyperemia with 20, 40, 80 and 150 mcg of intracoronary adenosine and 140mcg /kg/min of intravenous adenosine. For the administration of IV adenosine we used a peripheral antecubital vein, a 4F arterial introducer was positioned through which we advanced a catheter JR4 4F into the right atrium, this catheter was connected to a continuous perfusion pump to ensure central administration of intravenous adenosine at the programmed dose. This is a novel technique used for the first time to our knowledge.

If the FFR obtained is inferior or equal to 0,80 a revascularization procedure was performed and we obtained basal and hyperemic wedge pressure during balloon inflations in order to calculate the collateral flow index

CFI:Pw/PAo (Pw:wedge pressure PAo:Aortic pressure) basal and with hyperemia . The discrepancy between FFR_{ic} and FFR_{iv} measurements was estimated as a ratio FFR_{ic}/FFR_{iv} .Coronary steal was defined as the ratio basal CFI/CFI adenosine.At the end of the procedure we verified the equalization between the aortic pressure and the pressure wedge.

Statistical analysis

Continuous data are presented as the mean or median \pm standard deviation whereas categorical variables as shown as percentages . To compare means of two continuous variables we used the t test paired.Pearson correlation coefficient (r) was used for the association between continuous variables.Bland Altman analysis was used to assess the agreement between two sets of measurements.Classification agreement of the two FFR values with different hyperaemic methods was evaluated by Fleiss kappa and Cohen's Kappa coefficients.Results were considered statistically significant when the p value was inferior to 0,005. Statistical analysis was performed using the R program

RESULTS

Patient characteristics. Baseline patients' clinical and angiographic characteristics are reported in Tables 1 and 2.

Table1. Baseline Clinical Characteristics of the 31 patients Enrolled in this Thesis

| | |
|------------|----------|
| Age(years) | 69 ± 9 |
| Male | 29 (93%) |

Risk Factors

| | |
|--------------|----------|
| Hypertension | 27 (82%) |
| Dyslipidemia | 16 (48%) |
| Smoking | 19 (58%) |
| Diabetes | 17 (53%) |

Indication for angiography

| | |
|------------------------------|----------|
| Stable angina | 14(45%) |
| Unstable angina | 9 (29%) |
| ACS without ST elevation | 4(12,9%) |
| ACS with STelevation | 1(3,2%) |
| Left ventricular dysfunction | 2(6,45%) |
| Ventricular tachycardia | 1(3,2%) |

| | |
|---------------------------------|---------|
| Stress test for ischemia | 6 (19%) |
|---------------------------------|---------|

Table 2. Angiographic Characteristics

| | |
|---|----------------|
| Number of lesions | 33 |
| TIMI flow grade III | 100% |
| Target vessel FFR | |
| Left anterior descending | 20 (61%) |
| Circumflex | 5 (15%) |
| Right coronary artery | 6 (18%) |
| Left main | 1 (3%) |
| Diagonal | 1 (3%) |
| QCA target lesion | |
| Reference diameter | 2,93(2,51-3,4) |
| Minimum luminal diameter | 1,28(0,9-1,4) |
| % stenosis | 56+-8 |
| Lesion location(Branching order) | |
| Order1 (proximal) | 5(15%) |
| Order2 (medial) | 27(82%) |
| Order 3 (distal) | 1(3%) |

Procedural success was 100% for advancing the pressure wire distal to the stenosis. There were no procedure related complications. Asymptomatic transient atrioventricular block was observed in one patient receiving IC 80mcg of adenosine. The majority of lesions 24 (73%) had an FFR value higher than 0,80 with IV adenosine. Nine lesions (27%) underwent percutaneous coronary intervention after FFR measurements with IV adenosine. The percentage of stenosis with $FFR \leq 0,80$ increased with the incremental dose of adenosine (9%, 12%, 12%, 21% with 20, 40, 80, 150 mcg of adenosine respectively). Indeed, a decrease in the number of false negative determinations was

associated with an increasing IC adenosine(18%,15%,15%,6% with 20, 40 , 80, 150 mcg of adenosine respectively).

We observed a good linear correlation between IC 20, 40 80 and 150 mcg adenosine FFR and IV adenosine FFR . The mean FFR values of IC 20, 40 80 and 150 mcg adenosine were $0,88 \pm 0,06$; $0,87$; $0,86 \pm 0,07$; $0,85 \pm 0,08$ and with IV adenosine $0,83 \pm 0,09$ $p = 0,04$. Indeed FFR mean values with IC adenosine were higher than IV adenosine with statistical significance.

The ROC curve between FFR with different dose of IC adenosine and FFR with IV adenosine have showed that if we use a cutoff value of 0,82 for IC 150 mcg adenosine FFR in comparison of IV adenosine FFR, we can obtain a sensitivity of 89%, specificity of 96% and a probability of error of 6%.

Bland Altman analysis showed that the best agreement between the FFR measurements with IC adenosine and IV adenosine was observed with IC 150 mcg adenosine. Overall classification agreement of the stenosis between FFR values with IV and IC adenosine was evaluated with Fleiss' Kappa reaching a value of 0,67 $p < 0,001$ and classification agreement per 0,05 interval was excellent with 100% at each extreme, falling to a very low level with 20,40,80 mcg of adenosine and to 50% with 150mcg adenosine around the gray zone of FFR.

The discrepancy between IC FFR and IV FFR was influenced by the percentage of stenosis ($r = 0,35$ $p < 0,042$) and the coronary branching order ($p < 0,01$) but the coronary collateral steal ($1,06 \pm 0,05$) had no repercussion on this discrepancy .

Finally, the new method of administration of central adenosine through a peripheral antecubital vein had no complications and was technically feasible without any problems.

CONCLUSIONS

On the basis of the results of this thesis we can conclude that:

- FFR measurements with IC adenosine 150mcg have the best agreement with those obtained with IV adenosine at 140 mcg/kg/min (reference value).
- The IC adenosine 150mcg dose proposed for FFR measurements has the lower number of false negative FFR determinations, it is safe and presents the higher percentage of agreement with IV adenosine in the stenosis classification around the gray zone of FFR.
- The agreement in the classification of the severity of stenosis between the doses of 20, 40 , 80 and 150 mcg of adenosine is not constant through all the range of FFR and falls notably at the FFR gray zone.
- Stenosis severity, coronary branching have an influence on the discrepancy between IC adenosine and IV adenosine FFR measurements however the collateral steal has no significant impact on this discrepancy.

XI. ANEXO

ANEXO – CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

TÍTULO: Inducción de hiperemia coronaria en la determinación invasiva de la reserva fraccional de flujo.

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
C/Hermanos Falcó 37, 02006, Albacete, España.

INTRODUCCIÓN

Estimado paciente:

Se le ha pedido que participe en un estudio promovido por la Unidad de Hemodinámica del Hospital General Universitario de Albacete. Si acepta tomar parte en este estudio, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento adjunto. Por favor, lea detenidamente la información que se le ofrece a continuación. El investigador o alguno de los miembros del personal responsable del estudio responderá a todas sus preguntas y le explicará más detalladamente en qué consiste el estudio. Además puede usted consultar con las personas que considere oportuno. Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno. No firme el formulario de consentimiento hasta que esté seguro de haber comprendido completamente la naturaleza del estudio y lo que éste implica y tenga el convencimiento de que desea colaborar; por último, se le hará entrega de una copia de esta hoja de información para el paciente y del consentimiento informado por escrito.

El investigador responsable del estudio en su centro es: Dr. _____ Servicio de _____ Tel.: _____

Gracias por su tiempo y atención.

OBJETIVO

Se le ha ofrecido participar en este estudio puesto que padece una enfermedad cardíaca llamada Cardiopatía Isquémica que consiste en la existencia de estrecheces (o estenosis) entorno al 40-70% de una o más arterias coronarias (arterias que llevan alimento y oxígeno al músculo cardíaco). El hemodinamista ha decidido que la mejor opción para el tratamiento correcto es valorar funcionalmente con guía de presión dicha estenosis y ver si puede beneficiarse del implante de un stent coronario, para intentar evitar en la medida de lo posible que dicha arteria vuelva a estrecharse.

PROCEDIMIENTO

Se utilizará la guía de presión para determinar la presión distal a la estenosis y obtener la reserva fraccional de flujo tras administración de adenosina (vasodilatador coronario) por vía intracoronaria e intravenosa. En la práctica clínica habitual en nuestro país, se utiliza esta técnica desde hace más de 20 años y es la forma de tratamiento aconsejada para valorar si las estrecheces causadas por la arterioesclerosis son susceptibles de tratar con el implante de un stent.

Una vez haya aceptado colaborar en este estudio, simplemente deberá firmar y fechar la hoja de consentimiento informado donde nos concede el acceso a la información disponible en su historia clínica del hospital respecto al manejo de su enfermedad durante los próximos 4 años. Vd. continuará con el seguimiento de sus visitas programadas para el manejo de su enfermedad pero no requerirá ningún procedimiento nuevo. Se recogerá información disponible en su historia clínica en relación con el curso de su enfermedad y se realizará un seguimiento a los 6 meses, 12 meses, 2 y 4 años mediante llamada telefónica.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Su participación en el estudio no comporta riesgos adicionales diferentes a los que de por sí tiene la enfermedad y su tratamiento, pero tampoco existen beneficios específicos, aparte de ampliar conocimientos acerca de la enfermedad coronaria.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, no de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en España. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Los datos recogidos durante el estudio son confidenciales y sólo serán utilizados por personal autorizado. El uso de los datos con fines científicos o su inclusión en

publicaciones se efectuará de forma tal que no permita averiguar su identidad. En caso de retirada de su consentimiento, es de interés médico y general que todos los datos obtenidos hasta entonces se integren en la evaluación.

PARTICIPACIÓN / ABANDONO VOLUNTARIO

Su participación en este estudio es voluntaria. Dispone de total libertad para rechazar el ofrecimiento de participar y para retirar el consentimiento del estudio en todo momento. Su decisión de participar o no en el estudio no afectará en modo alguno a su tratamiento actual o futuro. Contará con tiempo y ocasiones suficientes para realizar las preguntas que desee acerca de los detalles del estudio y para decidir si quiere participar.

Una vez iniciada la recogida de información para el estudio, si decide retirar el consentimiento del mismo, es suficiente con que hable con el investigador. Mantendrá el derecho de rehusar a colaborar en la recogida de los datos y puede exigir la eliminación de toda la información relacionada con el curso de su enfermedad recogida en la base de datos del promotor para que no sea incluida en el análisis.

No dude en contactar con su médico responsable del estudio para aclarar cualquier duda que tenga o si desea recibir más información al respecto.

Por favor, guarde este documento para su información

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo (*nombre y apellidos*)

He leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con (*nombre del investigador*)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- ☐ Cuando quiera
- ☐ Sin tener que dar explicaciones.
- ☐ Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Fecha

Nombre en letras mayúsculas

Firma del paciente

Fecha

Nombre en letras mayúsculas

Firma del investigador

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* . 1984;310(13):819–24.
2. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333–42.
3. Plotnick GD. Coronary artery bypass surgery to prolong life?: Less anatomy/more physiology. *J Am Coll Cardiol* . 1986 ;8(4):749–51.
4. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S de FP. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tipped guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol*. 1993;71:41–3.
5. Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. The coronary circulation in health and disease. The coronary circulation in health and disease. 1983. p. 65–72.
6. Opie LH. The Heart: physiology from cell to circulation. 1998. p267-94 .
7. Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. The coronary circulation in health and disease. 1983. p 3337–47.
8. Verma S AT. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546–9.
9. Quyyumi A, Dakak N, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S PJ. Nitric oxide activity in the atherosclerosis human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):308–17.
10. Golino P, Piscione F, Willerson JT, Capelli-Bigazzi M FA et al. Divergent effects of serotonin on coronary artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and contro patients. *N Engl J Med*. 1991;324(10):641–8.
11. Marzilli M, Mariani M. Ischemia- reperfusion and microvascular dysfunction: implications for salvage of jeopardizad myocardium and reduction of infarct size. *Ital Hear J*. 2001;2(3):40S – 42S.
12. Hermann J, Kaski J, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Hear J*. 2012;33:2771–2181.

13. Van de Hoef TP, Nolte F, Rolandi MC, Piek JJ, van den Wijngaard JPHM, Spaan JA E, et al. Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology. *J Mol Cell Cardiol*; 2012;52(4):786–93.
14. Lim M, Kern M. Coronary Pathophysiology in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Curr Probl Cardiol* . 2006;31(8):493–550.
15. De Bruyne B, Melin J, Heyndrickx G, W W. Autoregulatory plateau in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1990;94:2.
16. Mosher P. Control of coronary blood flow by autoregulatory mechanism. *Circ Res*. 1964;14:250.
17. Hoffman J, JAM S. Pressure flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev*. 1990;70:331–90.
18. Klocke F. Measurements of coronary flow reserve: Defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*. 1987;76:1183.
19. Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101(11):1344–51.
20. Candell-Riera J, Martín-Comín J. Valoración fisiológica de la circulación coronaria. Papel de las técnicas invasivas y no invasivas. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(3):271–91.
21. Gould K, Lipscomb K. Effects of coronary estenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34:48–55.
22. Gould K. Dynamic of coronary estenosis. *Am J Cardiol*. 1980;45:286–92.
23. Botas J. Evaluación y guía terapéutica de las lesiones coronarias intermedias en el laboratorio de hemodinámica. 2003;56(X):88–100.
24. Sorop O, Merkus D, De beer V, Houweling B, Pistea A. Functional and structural adaptation of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res*. 2008;102(7):795–803.
25. Marzilli M, Capozza G, Huqi A, Morrone D. Interactions between coronary stenosis and microcirculation. Escaned J, Serruys PW editors Coronary stenosis imaging, structure and physiology Toulouse:PCR publishing. 2010. p. 59–64.
26. Gegg D, Patherson R. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med*. 1980;303(24):1404–6.
27. Teunissen P, Horrevoets A, Van Royen N. The coronary collateral circulation: Genetic and environmental determinants in experimental models and humans. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;52:897–904.

28. Werner G. Physiology of collateral circulation. In: Escaned J, Serruys PW editors. Coronary stenosis imaging, structure and physiology. Toulouse: PCR publishing. 2010. p. 67–82.
29. Rentrop K, Cohen M, Blanke H, Philips R. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587–92.
30. Ofili E, Kern M, Tatinemi S, Deligonul U, Aguirre, Serota H, et al. Detection of collateral flow by a doppler –tipped guide wire during coronary angioplasty. *Am Hear J.* 1991;122:221–5.
31. Pijls N, JA VS, Kirkeeide R, De Bruyne B, Gould K. Experimental basis of determining maximum coronary , myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354–67.
32. Hein R, Escaned J, Klauss V. Assessment of stenosis severity with intracoronary pressure and thermodilution measurements. Escaned J, Serruys PW editors. Coronary stenosis imaging, structure and physiology. p. 355–76.
33. De Bruyne B, Pijls N, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx G. Coronary thermodilution : to assess flow reserve experimental validation in humans. *Circulation.* 2001;104:2003–6.
34. Pijls, NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J. Coronary thermodilution to assess flow reserve : validation in humans. *Circulation.* 2002;105:2482–6.
35. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren W, Werner G, Klauss V, Bojar W. Validation of coronary flow measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Hear J.* 2004;25:219–23.
36. Pijls N, Van Gelder B, Van Der Voort P, Peles K, Bracke F, Bonnier H, et al. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial flow. *Circulation.* 1995;92:3183-93.
37. Pijls N, De Bruyne B. Coronary Pressure. 2000. p 51-64 .
38. Pijls NHJ, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: Can we live without it? *Eur Heart J.* 2013;34:1335–44.
39. De Bruyne B, Pijls N, Bartunek J. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:157–152.
40. Legallery P, Schiele F, Seronde M, Meneveau N, Wei H, Didier K, et al. One year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Hear J.* 2005;26:2623–9.

41. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):377-80.
42. Curtis J, Rodés-Cabau J, Larose E, Déry JP, Nguyen CM, Proulx G, et al. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71:541-548.
Curtis et al
43. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 1928-2934.
44. Vranckx P, Cutlip DE, McFadden EP, Kern MJ, Mehran R, Muller O. Coronary pressure derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique: proposals for integration in clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:312-317.
45. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-8.
46. Tron C, Donohue T, Bach R et al. Comparison of pressure derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J* 1995; 130: 723-733
47. Bartunek J, Van Schuerbeek E, De Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed Myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997; 79: 478-481.
48. Fearon W, Takagi A, Jeremias A et al. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate stenoses. *Am J Cardiol* 2000; 86 A10:1013-1014.
49. Chamuleau S. A, Meuwissen M, Berthe L.F et al. Fractional flow reserve absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium 99m sestamibi single photon emission computed tomography in patients with two vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1316-1322.
50. Samady H, Lepper W, Powers E et al. Fractional flow reserve of infarcted – related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2187-2193.

51. Ragosta M, Bishop A, Lipson LC et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 896-902.
52. Van de hoef T, Nolte F, Damman P et al . Diagnostic accuracy of combined intracoronary pressure and flow velocity information during baseline conditions: Adenosine free assessment of functional coronary lesion severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2012 ;5:508-514.
53. Lopez –Palop R, Pinar E, Lozano I , et al.Utilización habitual de la guía de presión intracoronaria.Experencia de un centro.*Rev Esp Cardiol* 2002, 55:251-7.
54. Pijls NHJ, Kern MJ, Yock PG,De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement.*Catheter Cardiovasc Interv* 2000,49:1-16.
55. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G,Boersma B,Bech JW,van't Veer M,Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W,De Bruyne B.Percutaneous coronary intervention of functionally non –significant stenosis: 5 year follow up of the Defer Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 2105-2111.
56. Tonino PA, De Bruyne. Pijls NHJ et al , for the FAME study investigators.Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention.*N Engl J Med* 2009; 15:213-24.
57. De Bruyne B,Pijls NHJ,et al,for the FAME 2 Trial Investigators.Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease.*N Engl J Med* 2012;11:991-1061.
58. Curzen N, Rano O, Nicholas Z, et al.Does routine pressure wire influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain ? The RIPCORDER Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014 ; 7 :248-55.
59. Task force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC)and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS).*Eur Heart J* 2014.doi:10.1093.
60. Mc Geoch RJ,Oldroyd KG.Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology.*Cath Cardiovasc Interv* 2008,71 : 198-204.
61. Wilson RF, White CW.Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine.*Am J Cardiol* 1998;62:1301-1302.
62. Wilson RF, Wyche K,Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD.Effects of adenosine on human coronary arterial circulation.*Circulation* 1990;82:1595-1606.

63. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E , et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5triphosphate, papaverine and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans.Circulation 2003;107:1877-1883.
64. Rudzinski W, Waller AH, Rusovici AD , Nasur A,et al. Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve.Cath Cardiovasc Interv 2013;81: 540-544.
65. Oi M, Toyofuku M , Matsumura Y, MotohashiY et al. Utility of nicorandil for the measurement of coronary fracctional flow reserve. Cardiovasc Interv Ther 2014 ;29(1): 24-30.
66. Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, Khandar S , Gulati V, Schindler JT, Lee JS. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 1085-1092.
67. Prasad A, Zareh M, Doherty R , Gopal A, Vora H, Somma K, Mehra A, Clavijo LC, Matthews RV, Shavelle DM.Use of regadenoson for measurement of fractional flow reserve.Cath Cardiovasc Interv 2014; 83:369-74.
68. Lokien X, van Nunen MD, Guy D, lenders MD et al . Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement . Eurointervention 2014;10: 1-9.
69. Kern MJ,Deligonul U, Tatineni S, Serota H,Aguirre F,Hilton T.Intravenous Adenosine : continous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease .J Am Coll Cardiol 1991;18:718-29.
70. Seo M, Koo BK, Kim JH, et al.Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional flow reserve measurement.Circ Cardiovasc Interv 2012;5:401-405.
71. Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T, Yasar A, Fadgyas T, Muller L, Mugge A, Germing A. Adenosine –induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. Clin Res Cardiol 2009;98:717-723.
72. Scott P, Sirker A, Dworakowski R, Paul G, Candilio L, Jahagirdar N, Melikian N.Fractional Flow Reserve in the Transradial Era: Will hand vein adenosine infusion suffice?JACC Cardiovasc interv 2015; 8: 527-535.
73. Murtagh B , Higano S, lennon R , et al .Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment.Am Heart J 2003;146:99-105.

74. Lopez Palop R, Saura D, Pinar E, et al .Adequate intracoronary adenosine doses to achieve hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve. A dose response study.Heart 2004;90:95-96.
75. Rioufol G, Caignault JR, Finet G, Staat P, et al. 150 microgram intracoronary adenosine bolus for accurate fractional flow reserve assessment of angiographically intermediate coronary stenosis. Eurointervention 2005, 1: 204-207.
76. De luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P.Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Interv 2011;4 :204-207.
77. Yoon M, Tahk S, Yang H, Park J , et al.Comparison of the intracoronary continuous infusion method using a microcatheter and the intravenous continuous adenosine infusion method for inducing maximal hyperemia for fractional flow reserve measurement.Am Heart J 2009;157:1050-1056.
78. Koo BK,Kim CH,Na SH,Youn TJ,Chae IH,Choi DJ et al.Intracoronary continuous adenosine infusion .Circ J 2005;69:908-912.
79. Van de Hoef T, Meuwissen M , Escaned J et al.Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia .Nat Rev Cardiol 2013;10:439-452.
80. Jeremias A,Witbourn RJ , Filardo SD, et al.Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine –induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements.Am Heart J 2000;140: 651-657.
81. Casella G,Leibig M, Scheile TM, et al .Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? Am Heart J 2004;148: 590-595.
82. Lopez-Palop R, Carillo P, Frutos A , et al.Comparison of effectiveness of high dose intracoronary adenosine versus intravenous administration on the assessment of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease.Am J Cardiol 2013;111:1277-1283.
83. Cubero JM, Diaz de la Llera ,Cerrato Garcia P et al .Abstract:TCT 702.A comparative study between intravenous and intracoronary administration of high doses adenosine for fractional flow reserve measurements, in the same era. J Am Coll Cardiol 2011;58:B187-b.
84. Leone AM, Porto I, De caterina AR, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve : intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato Versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study.J Am Coll Cardiol Intv 2012;5:402-408.

85. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2006; 114:1321-1341.
86. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular sound, and optical coherence tomography: A consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 509-518.
87. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA et al. Development and validation of a new adenosine –independent index of stenosis severity from coronary wave- intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392-402.
88. Sen S, Asrress KN, Nijjer S et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration: results of CLARIFY. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1409-20.
89. Pijls NHJ, Van't Veer M, Oldroyd KG et al. Instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve without hyperemia. Novelty or Nonsense? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1915-8.
90. Berry C, van't Veer M, Witt N, Kala P, Bocek O, et al. VERIFY. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1421-7.
91. Petraco R, Ai-Lamee R, Gotberg M, Sharp A, Hellig F, et al. Real time use of instantaneous wave-free ratio: Results of the ADVISE in practice: An international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am Heart J* 2014, 168(5): 739-48.
92. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C et al. The Resolve study. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:1253-61.
93. Escaned J, Echavarria –Pinto M, Garcia- Garcia H, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave –Free Ratio to Assess coronary stenosis relevance. *Advise II. JACC Cardiovasc Interv* 2015 ; 8 : 824-33.
94. Kim JS, Lee HD, Suh YK. Prediction of fractional flow reserve without hyperemic induction based on resting baseline Pd/Pa. *Korean Circ J* 2013;43:309-15.
95. Toth G, Hamilos m, Pyxaras S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35: 2831-2838.

96. Lim WH, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Park JJ, Yang HM et al . Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:970-976.
97. Siebes M, Chamuleau SA, Meuwissen M, Piek JJ, Spaan JA. Influence of hemodynamic conditions on fractional flow reserve : parametric analysis of underlying model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 283 (4); 462-70.
98. Meuwissen M , Chamuleau SA, Siebes M , Schotborgh CE , et al . Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103: 184-187.
99. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP et al. Fractional flow reserve-guided revascularization : Practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:222-225.
100. Shiono Y , Kubo T, Tanaka A, Ino Y, Yamaguchi T, Tanimoto T, et al . Long term outcome after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenosis and gray zone fractional flow reserve. *Circ J* 2014; 79 : 91-95.
101. Depta JP, Patel JS, Novak E , et al. Outcomes of coronary stenoses deferred revascularization for borderline versus nonborderline fractional flow reserve values. *Am J Cardiol* ; 113:1788-1793.
102. Adedj J, Toth G, Johnson NP, et al. Intracoronary adenosine dose response relationship with hyperemia . *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8: 1422-1429.
103. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kernoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ, Yock PG. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5 triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation* 2000; 101(3):318-23.